

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**



**FACTORES DETERMINANTES DE LA TOLERANCIA AL
EJERCICIO EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. RELACIÓN
CON PARÁMETROS CLÍNICOS, NUTRICIONALES,
INFLAMATORIOS Y DE ESTRÉS OXIDATIVO**

TESIS DOCTORAL

M^a ISABEL BARRIO GÓMEZ DE AGÜERO

MADRID, 2010

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**



TESIS DOCTORAL

**FACTORES DETERMINANTES DE LA TOLERANCIA AL
EJERCICIO EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. RELACIÓN
CON PARÁMETROS CLÍNICOS, NUTRICIONALES,
INFLAMATORIOS Y DE ESTRÉS OXIDATIVO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA
OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

M^a ISABEL BARRIO GÓMEZ DE AGÜERO

Licenciada en Medicina y Cirugía

por la Universidad Autónoma de Madrid

Médico Adjunto de la Sección de Neumología Pediátrica

Hospital Universitario La Paz

Dirección

Dr. D. Francisco García Río

FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

INFORMA:

Que D^a. **M^a Isabel Barrio Gómez de Agüero** ha realizado bajo mi dirección, la Tesis Doctoral “**Factores determinantes de la tolerancia al ejercicio en niños con fibrosis quística. Relación con parámetros clínicos, nutricionales, inflamatorios y de estrés oxidativo**” durante los últimos tres años.

Considero que su trabajo es novedoso y original, además de reunir los requisitos necesarios de interés científico y rigor metodológico para ser aceptado para su presentación.

Madrid, 10 de mayo de 2010

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'F' and 'G' followed by 'Río', written over a horizontal line.

Francisco García Río

DEDICATORIA

*A mi marido Juanjo y a mis hijos Jorge y Daniel,
que han sufrido pacientemente el tiempo personal
consumido en la realización de esta tesis.*

*A M^a Paz, por la inestimable ayuda
en las sorpresas informáticas.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. García Río, director de esta tesis, por su disposición desde el principio al fin de la tesis, su apoyo, su claridad de ideas, sus grandes conocimientos y su increíble capacidad de trabajo. A pesar de las múltiples actividades que realiza, siempre ha tenido un momento para dedicármelo.

Al Dr. Rodolfo Álvarez-Sala y todo el Servicio de Neumología de Adultos, tanto médicos como enfermeras, que me han brindado toda la ayuda que he necesitado.

A la Dra. Rosa Lama y su equipo, por la ayuda en la valoración nutricional.

A la Dra. Codoceo, por su disposición y la realización de las pruebas de los biomarcadores.

Al Dr. Quero, Jefe de Servicio de la primera especialidad pediátrica a la que me dediqué, Neonatología, por la que sigo teniendo un cariño especial.

A la Dra. Carmen Antelo, por aconsejarme y animarme en la realización de esta tesis y por el cariño que me ha transmitido por la Fibrosis Quística.

A toda la Sección de Neumología Infantil: mis compañeras M^a Carmen Martínez, Elena Urgellés. A Toñi, Inés, Isabel y Ana por su apoyo y amistad.

A Marisa Maquedano, por su inestimable ayuda en la enseñanza y manejo de fuentes bibliográficas.

A los niños y jóvenes con Fibrosis Quística y a sus familias, por su colaboración, su entusiasmo y su disposición para participar en todo lo que suponga obtener nuevos conocimientos en esta enfermedad.

A la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, por concederme una beca de ayuda a la investigación en el año 2009 para la realización de esta tesis.

INDICE GENERAL

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCIÓN	2
A. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD	5
1. <i>Epidemiología</i>	5
2. <i>Patogenia</i>	8
3. <i>Genética</i>	10
4. <i>Diagnóstico</i>	13
5. <i>Clínica</i>	15
6. <i>Tratamiento</i>	25
B. INFLAMACIÓN-INFECCIÓN	30
1. <i>Citoquinas</i>	32
2. <i>Óxido nítrico</i>	34
3. <i>Medida de la inflamación en el</i> <i>Condensado del Aire Exhalado</i>	35
C. NUTRICIÓN	36
D. TOLERANCIA AL EJERCICIO	41
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	48
A. HIPÓTESIS	49
1. <i>Conceptual</i>	49
2. <i>Operativa</i>	49
3. <i>Hipótesis nula</i>	49
4. <i>Hipótesis alternativa</i>	49
B. OBJETIVOS	50
1. <i>Objetivos principales</i>	50
2. <i>Objetivos secundarios</i>	50

III. PACIENTES Y MÉTODOS	52
A. METODOLOGÍA	53
1. <i>Sujetos del estudio</i>	53
2. <i>Criterios de inclusión</i>	53
3. <i>Criterios de exclusión</i>	53
4. <i>Criterios de retirada del estudio</i>	54
B. DISEÑO	54
2. <i>Estudio prospectivo, transversal</i>	54
1. <i>Estimación del tamaño muestral</i>	55
C. PROCEDIMIENTOS	56
1. <i>Valoración clínica</i>	56
2. <i>Estudio nutricional</i>	57
3. <i>Valoración funcional respiratoria</i>	60
4. <i>Análisis estadístico</i>	76
IV. RESULTADOS	78
A. Características generales	79
B. Comparación funcional pulmonar y biomarcadores Inflamatorios entre pacientes con fibrosis quística y sujetos control	83
C. Comparación de la tolerancia al ejercicio entre los grupos del estudio	99
D. Identificación de los determinantes clínicos, nutricionales, funcionales e inflamatorios de la tolerancia al ejercicio en la fibrosis quística	106
E. Relación entre la prueba de la caminata al ejercicio y el consumo de oxígeno pico en los pacientes con fibrosis quística	117
F. Análisis de los parámetros clínicos, inflamatorios y funcionales relacionados con el desarrollo de hiperinsuflación dinámica	118

G.	Variables clínicas, nutricionales, funcionales e inflamatorias relacionadas con la distancia caminada durante seis minutos	125
H.	Principales contribuyentes a la respuesta cardiovascular en niños con fibrosis quística	129
V.	DISCUSION	138
A.	DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS	139
B.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	150
VI.	CONCLUSIONES	165
VII.	REFERENCIAS	169
VIII.	ANEXOS	183

LISTA DE TABLAS

	<u>Página</u>
Tabla 1. Incidencia de la fibrosis quística en Europa	6
Tabla 2. Características fenotípicas de la fibrosis quística clásica	24
Tabla 3. Descripción general de los grupos de estudio	79
Tabla 4. Distribución genotipos de los pacientes con fibrosis quística	80
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con fibrosis quística	81
Tabla 6. Valoración del estado nutricional de los pacientes con fibrosis quística	82
Tabla 7. Comparación de los parámetros espirométricos entre los dos grupos del estudio	83
Tabla 8. Comparación de los volúmenes pulmonares estáticos, función de los músculos respiratorios, capacidad de difusión y gases arteriales entre los dos grupos del estudio	85
Tabla 9. Comparación de la composición corporal y de las concentraciones séricas de biomarcadores inflamatorios entre los dos grupos del estudio	86
Tabla 10. Comparación de la concentración de los biomarcadores inflamatorios en el condensado del aire exhalado y del óxido nítrico exhalado entre los dos grupos del estudio	90
Tabla 11. Coeficientes de correlación de Spearman entre los biomarcadores sistémicos determinados en plasma y en condensado del aire exhalado (CAE) de los pacientes con fibrosis quística. Sólo se muestran los correspondientes a correlaciones bivariantes que alcanzan significación estadística*	94
Tabla 12. Coeficientes de correlación de Spearman entre los biomarcadores sistémicos determinados en plasma y en condensado del aire exhalado (CAE) de los sujetos control. Sólo se muestran los correspondientes a correlaciones bivariantes que alcanzan significación estadística*	98

Tabla 13. Comparación de la respuesta a la prueba de la caminata de seis minutos entre los pacientes con fibrosis quística y los sujetos control*	99
Tabla 14. Comparación de la respuesta a la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo entre los pacientes FQ y controles	101
Tabla 15. Comparación de la tolerancia al ejercicio en función del género en los enfermos con fibrosis quística	106
Tabla 16. Comparación de la tolerancia al ejercicio en función de la colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en los enfermos con fibrosis quística*	107
Tabla 17. Factores relacionados con la tolerancia al ejercicio en los enfermos con fibrosis quística	108
Tabla 18. Factores relacionados con la tolerancia al ejercicio en los enfermos con fibrosis quística	109
Tabla 19. Variables independientes relacionadas con la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico en ml/min/Kg) en los pacientes con fibrosis quística	114
Tabla 20. Variables independientes relacionadas con la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico en porcentaje de su valor predicho) en los pacientes con fibrosis quística	115
Tabla 21. Variables independientes relacionadas con la tolerancia al ejercicio (umbral anaeróbico) en los pacientes con fibrosis quística	116
Tabla 22. Relación de los parámetros de la prueba de la caminata de seis minutos con el consumo de oxígeno pico y el umbral anaeróbico en los pacientes con fibrosis quística	117
Tabla 23. Comparación de las características clínicas e inflamatorias entre los pacientes con fibrosis quística que desarrollan hiperinsuflación dinámica y los que no lo hacen	120
Tabla 24. Comparación de las características funcionales entre los pacientes con fibrosis quística que desarrollan hiperinsuflación dinámica y los que no lo hacen	121
Tabla 25. Relación de las características clínicas, nutricionales e inflamatorias de la fibrosis quística con el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio	122

Tabla 26. Relación de las características funcionales de la fibrosis quística con el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio	123
Tabla 27. Variables independientes relacionadas con el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio en enfermos con fibrosis quística	124
Tabla 28. Relación de las características clínicas, nutricionales e inflamatorias de la fibrosis quística con la distancia caminada durante la prueba de la caminata de seis minutos	126
Tabla 29. Relación de las características funcionales de la fibrosis quística con la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos	127
Tabla 30. Variables independientes relacionadas con la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos en los enfermos con fibrosis quística	128
Tabla 31. Relación de las variables de respuesta respiratoria, cardiocirculatoria y metabólica y la tolerancia al ejercicio de los enfermos con fibrosis quística	129
Tabla 32. Análisis de las variables de respuesta respiratoria, cardiocirculatoria y metabólica al ejercicio relacionadas independientemente con la tolerancia al mismo, identificada a través del consumo de oxígeno pico (en ml/min/Kg), en los niños con fibrosis quística	130
Tabla 33. Relación de las características clínicas, nutricionales e inflamatorias de la fibrosis quística con el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico	132
Tabla 34. Relación de las características funcionales de la fibrosis quística con con el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico	133
Tabla 35. Variables independientes relacionadas con el pulso de oxígeno pico ($\dot{V}O_2/HR$ pico, en ml) durante el ejercicio en la fibrosis quística. Modelo con la inclusión de todas las variables significativas en el análisis de relación bivalente	134
Tabla 36. Variables independientes relacionadas con el pulso de oxígeno pico ($\dot{V}O_2/HR$ pico, en ml) durante el ejercicio en la fibrosis quística. Modelo con la inclusión de todas las variables significativas en el análisis de relación bivalente, salvo las medidas antropométricas	135

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura1. Mediana de edad prevista de supervivencia de los enfermos con fibrosis quística (tomada de Cystic Fibrosis Foundation 2008 Annual Report www.cff.org)	3
Figura 2. Incidencia de Fibrosis Quística en Comunidades Autónomas con programa de cribado neonatal.(Datos congreso FQ Barcelona 2009)	7
Figura 3. Defecto de la secreción de Cloro y aumento de reabsorción de Sodio en el epitelio respiratorio en la Fibrosis Quística	9
Figura 4. Patogenia de la afectación respiratoria en la Fibrosis Quística	10
Figura 5. Clases de mutaciones del CFTR	11
Figura 6. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y función pulmonar. Informe anual 2007. Registro Americano de la Fundación Americana de Fibrosis Quística	38
Figura 7. Obtención del condensado aire exhalado	60
Figura 8. Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada	63
Figura 9. Ejemplo del registro de las variables respiratorias y cardíacas durante una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo. El círculo rojo señala la ventilación minuto (V'E)	70
Figura 10. Análisis <i>intra-breath</i> durante el ejercicio. Se muestra la curva flujo-volumen forzada en reposo (A) y la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio (B)	74
Figura 11. Ejemplo de la superposición de la curva flujo-volumen forzada con la curva flujo-volumen a volumen corriente para el cálculo del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) en reposo (panel superior) y durante el ejercicio (panel inferior)	75

Figura 12. Distribución de la concentración sérica de interleucina-6 (IL-6) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,006$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	87
Figura 13 Distribución de la concentración sérica de interleucina-8 (IL-8) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p<0,001$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	87
Figura 14. Distribución de la concentración sérica de interleucina-10 (IL-10) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,030$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	88
Figura 15. Distribución de la concentración sérica del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p<0,001$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	88
Figura 16. Distribución de la concentración sérica de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,039$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	89
Figura 17. Distribución de la concentración sérica del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,047$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	89
Figura 18. Distribución de la concentración de interleucina-8 (IL-8) en el condensado del aire exhalado (CAE) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,043$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	91
Figura 19. Distribución de la concentración de interleucina-1 (IL-1) beta en el condensado del aire exhalado (CAE) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,004$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	91
Figura 20. Distribución de la concentración de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 en el condensado del aire exhalado (CAE) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,008$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	92
Figura 21. Distribución de la concentración de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,048$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	92

Figura 22. Relación entre la concentración de interleucina (IL)-4 en el condensado de aire exhalado (CAE) e IL-10 en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,703$, $p=0,007$)	95
Figura 23. Relación entre la concentración de interleucina (IL)-8 en el condensado de aire exhalado (CAE) e IL-6 en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,812$, $p=0,050$)	95
Figura 24. Relación entre la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el condensado de aire exhalado (CAE) e interleucina (IL)-10 en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,689$, $p=0,013$)	96
Figura 25. Relación entre la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el condensado de aire exhalado (CAE) e interleucina (IL)-1 beta en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,598$, $p=0,031$)	96
Figura 26. Relación entre la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) y la concentración plasmática de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,557$, $p=0,031$)	97
Figura 27. Distribución del consumo de oxígeno ($V'O_2$) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,028$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	102
Figura 28. Distribución del umbral anaeróbico (AT) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,022$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	102
Figura 29. Distribución del volumen corriente (VT) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p<0,001$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	103
Figura 30. Distribución del equivalente ventilatorio de anhídrido carbónico ($VE/V'CO_2$) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,043$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	103
Figura 31. Distribución de la relación espacio muerto fisiológico/volumen corriente (V_D/V_T) durante el ejercicio pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,053$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	104
Figura 32. Distribución del incremento durante el ejercicio del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) en enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,022$ para la comparación por prueba Mann-Whitney	104

Figura 33. Distribución del pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,012$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney	105
Figura 34. Relación entre el número de exacerbaciones durante el año previo y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,486$, $p=0,041$)	110
Figura 35. Relación entre la concentración plasmática de interleucina-4 (L-4) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,701$, $p=0,004$)	110
Figura 36. Relación entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,664$, $p=0,003$)	111
Figura 37. Relación entre el volumen inspiratorio forzado en un segundo (FIV_1) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,746$, $p<0,001$)	111
Figura 38. Relación entre la capacidad residual funcional (FRC) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,631$, $p=0,005$)	112
Figura 39. Relación entre la presión inspiratoria máxima estática en boca (PI_{max}) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,567$, $p=0,014$)	112
Figura 40. Relación entre la capacidad de difusión de monóxido de carbono (TLCO) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,567$, $p=0,014$)	113
Figura 41. Relación entre la concentración plasmática de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 y la tolerancia al ejercicio, expresada como porcentaje con respecto al consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico de referencia, en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,553$, $p=0,026$)	115
Figura 42. Relación entre la edad y el umbral anaeróbico (AT) en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,558$, $p=0,016$)	116
Figura 43. Relación entre la distancia caminada durante seis minutos y el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,511$, $p=0,030$)	118
Figura 44. Relación entre el número de tratamientos intravenosos durante el año previo y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,710$, $p=0,001$)	124

Figura 45. Relación entre la capacidad de difusión de monóxido de carbono (TLCO) y la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos ($r=-0,649$, $p=0,005$)	128
Figura 46. Relación entre el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico y la tolerancia al ejercicio, evaluada mediante el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico ($r=0,770$, $p<0,001$)	130
Figura 47. Relación entre la masa magra y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico ($r=0,627$, $p=0,002$)	134
Figura 48. Relación entre la resistencia de las vías aéreas (R_{aw}) y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico ($r=-0,755$, $p<0,001$)	135
Figura 49. Relación entre la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC) y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico ($r=-0,566$, $p=0,014$)	136
Figura 50. Relación entre la concentración de interleucina-6 (IL-6) en el condensado del aire exhalado (CAE) y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico ($r=0,833$, $p=0,039$)	136
Figura 51. Relación entre el volumen inspiratorio forzado en un segundo (FIV_1) y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/HR$) pico ($r=0,846$, $p<0,001$)	137

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ATS	American Thoracic Society
ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
BCM	Masa celular corporal
CAE	Condensado aire exhalado
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulador</i>
DLCO	Difusión de CO
DPN	Diferencia de potencial nasal
EGF	Factor de crecimiento epitelial
ERS	European Respiratory Society
EELV	Volumen pulmonar teleespiratorio
EILV	Volumen pulmonar teleinspiratorio.
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en un segundo
FIV ₁	Volumen inspiratorio forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
GEB	Gasto energético basal
GER	Gasto energético en reposo
G-CSF	Factor estimulante de crecimiento de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de crecimiento de monocitos
<i>f</i>	Frecuencia respiratoria
FEF _{25%} , FEF _{50%} y FEF _{75%}	Flujos instantáneos al 25%, 50% y 75% de la FVC
F _E O ₂	Fracción espirada de O ₂
F _E CO ₂	Fracción espirada de CO ₂
FFMI	Índice de masa libre de grasa
FQ	Fibrosis Quística

FRC	Capacidad residual funcional
HR	Frecuencia cardiaca
HRR	Reserva cardiaca
HR	Slope=pendiente de la respuesta cardiovascular al ejercicio
IC	Capacidad inspiratoria
Ig	Inmunoglobulinas
IL	Interleuquinas
IMC	Índice de masa corporal
INF γ	Interferon gamma
IW	Índice de Waterloo
MCG	Masa corporal grasa
MCM	Masa corporal magra
MCP-1	Monocitos chemoattractant protein 1
NF- $\kappa\beta$	Factor de transcripción nuclear kappa-beta
NK	Células "Natural Killer"
NO	Óxido nítrico
PEF	Flujo espiratorio pico
P _{ET} CO ₂	Presión "end tidal" de CO ₂
Plmax	Presión inspiratoria máxima estática en boca
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PaCO ₂	Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial.
RER	Cociente de intercambio respiratorio
RQ	Cociente respiratorio
Raw	Resistencias de las vías aéreas
RV	Volumen residual

SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SpO ₂	Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría
SAMR	<i>Staphylococcus aureus methicilin-resistente</i>
TAC	Tomografía axial computorizada
t_i	Tiempo inspiratorio
t_i/t_{TOT}	Relación tiempo inspiratorio/duración total del ciclo respiratorio
t_{TOT}	Tiempo total del ciclo respiratorio
TLC	Capacidad pulmonar total
TGF-beta	Factor de crecimiento y transformación beta
TLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
TTmus	Índice tensión-tiempo de los músculos inspiratorios
TNF	Factor de necrosis tumoral alfa
VA	Volumen alveolar
VC	Capacidad vital lenta
V _D /V _T	Relación espacio muerto fisiológico/volumen corriente
VE	Ventilación minuto
VE/V'CO ₂	Equivalente ventilatorio de CO ₂
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
V'O ₂	Consumo de oxígeno
V'O ₂ /HR	Pulso de oxígeno
V'O ₂ slope	Pendiente de consumo de oxígeno
V _T	Volumen corriente
V _T /t _i	Flujo inspiratorio medio
VVM	Volumen ventilatorio máximo
W	Potencia

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autonómica recesiva grave, más frecuente en la raza blanca, con una gran variabilidad en la incidencia entre países y razas.

Está producida por un defecto genético que codifica para una proteína denominada CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulador*) que actúa como reguladora de diversos canales iónicos.

Esta proteína se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y sistema genitourinario, por lo que va a originar una enfermedad multisistémica, aunque con grandes diferencias de expresión clínica.

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad son la insuficiencia pancreática exocrina en el 85-90% de los casos, enfermedad pulmonar obstructiva progresiva prácticamente en la totalidad de los casos, azoospermia obstructiva en los varones y altas concentraciones de sodio y cloro en sudor en más del 98% de los casos.

La afectación pulmonar progresiva es la que va a condicionar la mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes, por lo que gran parte de los esfuerzos terapéuticos se centran en intentar frenar este deterioro hasta que se pueda conseguir un tratamiento definitivo.

A pesar de no disponer aún de un tratamiento curativo, la supervivencia de estos enfermos ha aumentado espectacularmente en las últimas décadas.

En las primeras publicaciones sobre enfermos afectados de Fibrosis quística en 1938 menos del 50% superaban el año de vida. Desde entonces, la mediana de supervivencia ha ido mejorando llamativamente a lo largo de los años, de forma que en los años 60 era de 10 años, en los 80 de 18 años, en el 2000 de 32 años y de casi 37 años en el último Registro Americano de la Fundación de Fibrosis Quística de 2008¹ (**Figura 1**).

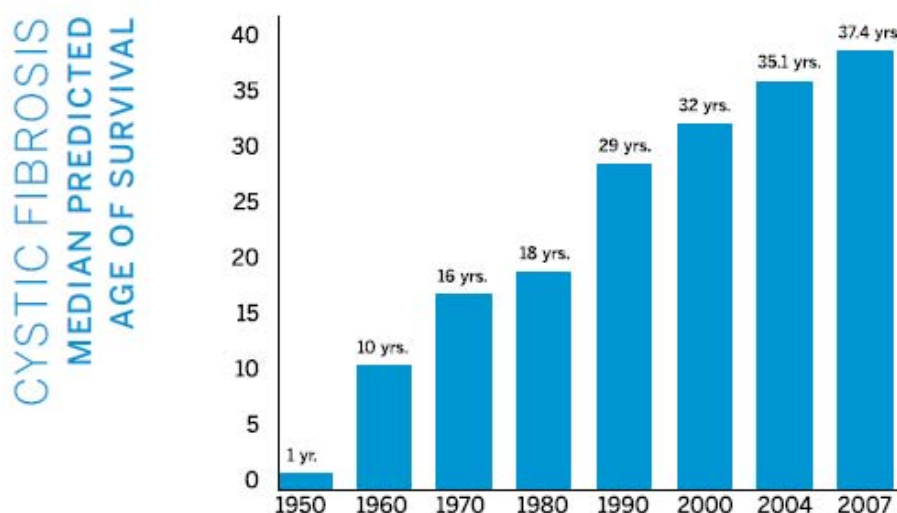


Figura1. Mediana de edad prevista de supervivencia de los enfermos con fibrosis quística (tomada de Cystic Fibrosis Foundation 2008 Annual Report www.cff.org)

Esto se debe a una serie de factores:

La mejora en el conocimiento de la enfermedad, con una mayor sospecha diagnóstica y la confirmación posterior, así como la incorporación en los últimos años de la posibilidad del cribado neonatal que posibilita el diagnóstico precoz con una vigilancia más estrecha.

Desde el punto de vista digestivo se ha conseguido un mejor control de las manifestaciones digestivas con la existencia de mejores enzimas pancreáticas y un mejor manejo nutricional, fundamental en esta patología para evitar el deterioro clínico.

Desde el punto de vista pulmonar en los últimos años hemos podido incorporar diversos tratamientos que han contribuido a mejorar en gran medida el pronóstico de estos pacientes. El control de la infección con nuevos antibióticos sistémicos e inhalados, de la obstrucción con broncodilatadores, fisioterapia y agentes mucolíticos (DNasa y suero salino hipertónico), y de la inflamación (ibuprofeno, corticoides y azitromicina) y finalmente el trasplante pulmonar como última alternativa.

Por último, la existencia de Unidades de Fibrosis Quística con equipos multidisciplinares constituidos por gastroenterólogos, neumólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, trabajadores sociales, microbiólogos y radiólogos, también se ha reconocido como fundamental en la mejora de la

supervivencia ya que han servido para acumular una mayor experiencia y un seguimiento cercano de la respuesta a nuevos tratamientos.

En la actualidad la investigación de nuevos tratamientos está enfocada sobre todo a la terapia farmacológica de la proteína alterada que es la que parece que va a aportar más novedades en los próximos años ya que la terapia génica y la terapia celular a partir de células madre aún presenta dificultades.

Hasta que llegue el momento en el que podamos aplicar un tratamiento curativo, debemos de profundizar en el conocimiento de la enfermedad y aplicar lo mejor posible los tratamientos de los que disponemos para mantener la mejor situación respiratoria, digestiva y nutricional, así como para incrementar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

A. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

1. *Epidemiología*

Los datos obtenidos de los estudios epidemiológicos y cribado neonatal señalan una gran variabilidad de la incidencia de la FQ entre diferentes países y razas².

La mayoría de los autores estiman una incidencia entre 1/2500-5000 recién nacidos vivos por lo que al presentar una herencia autosómica recesiva,

se calcula que un 4-5% de la población general son portadores de esta entidad en la raza blanca lo que supone una frecuencia de 1 portador por cada 20-25 sanos.

Se da mayor incidencia en la raza caucasiana. No obstante, hay una gran diferencia entre distintos países.

En Europa, la incidencia es muy variable también en los distintos países como se refleja en la **Tabla 1**.

País	Incidencia
Irlanda	1/1461
Suiza	1/2000
Reino Unido	1/2500
Italia	1/2700
Holanda	1/3600
Francia	1/4000
Suecia	1/4000
Dinamarca	1/4700
España	1/5000
Noruega	1/6500
Finlandia	1/25000

Tabla 1. Incidencia de la Fibrosis Quística en Europa

En España, en la actualidad, hay 10 comunidades autónomas (Cataluña, Castilla-León, Galicia, Aragón-Rioja, Baleares, Murcia, Extremadura, Canarias, País Vasco y Madrid) que disponen de programa de detección neonatal que se ha ido implantando desde el año 1999. Se estima que la incidencia en nuestro país está en torno a 1/4450 en Castilla-León³ y 1/5600 en Cataluña⁴.

En 2009, también se ha implantado un programa de detección neonatal en la Comunidad de Madrid pero aún no se dispone de datos de la incidencia.

Las cifras de incidencia referidas hasta ahora por las distintas comunidades autónomas, se encuentran disponibles en la **Figura 2**.



Figura 2. Incidencia de Fibrosis Quística en Comunidades Autónomas con programa de cribado neonatal. (Datos congreso FQ Barcelona 2009)

En EEUU la incidencia varía entre 1/2000 a 1/5000, pero sin embargo, en Québec (Canadá) es de 1/891, tres veces más alta que en otras regiones.

En la población no caucásica las cifras son muy inferiores: en la población de raza negra americana es de 1/17000, en nativos de Hawaii de 1/90.000 y en Japón de 1/320.000 a 680.000 nacidos vivos.

2. **Patogenia**

La enfermedad se produce como consecuencia de la alteración del gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) situado en el brazo largo del cromosoma 7⁵.

Consta de una región genómica de 250 kb (250.000 pares de bases) y está organizado en 27 exones o regiones que codifican para la proteína. Este gen codifica la proteína CFTR de 1480 aminoácidos que es un canal de iones cloruro regulado por el AMP cíclico (**Figura 3**) y que actúa a su vez como reguladora de otros canales iónicos. El resultado de su ausencia o disfunción es una disregulación del contenido hidroelectrolítico en los epitelios en los que se expresa esta proteína (pulmón, páncreas, intestino, tracto hepatobiliar, glándulas sudoríparas y vasos deferentes).

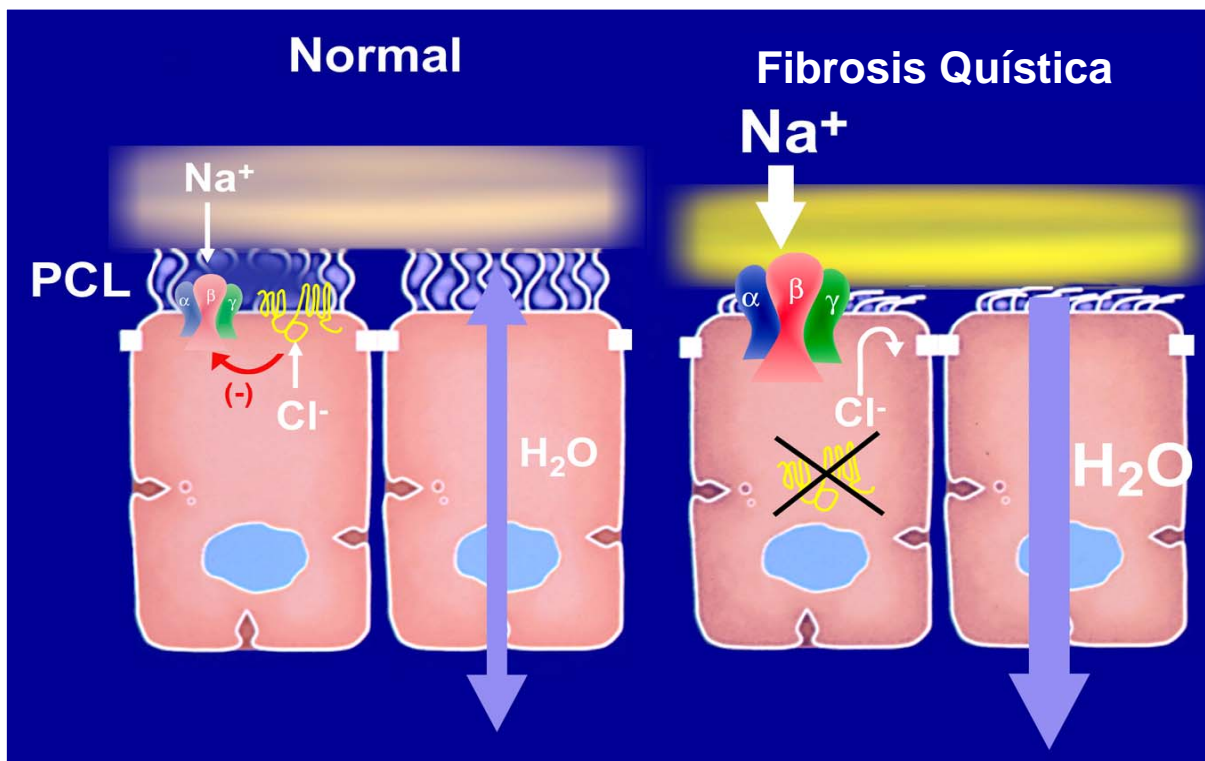


Figura 3. Defecto de la secreción de Cloro y aumento de reabsorción de sodio en el epitelio respiratorio en la fibrosis quística.
Abreviaturas: PCL = capa de líquido periciliar.

Esta alteración a nivel pulmonar origina un espesamiento de las secreciones, una alteración del transporte mucociliar y de las defensas locales, facilitando la colonización bacteriana y la liberación de mediadores proinflamatorios en las vías aéreas. La afectación progresiva del aparato respiratorio dará lugar a la aparición de bronquiectasias, destrucción del parénquima pulmonar y aparición de insuficiencia respiratoria progresiva (Figura 4).

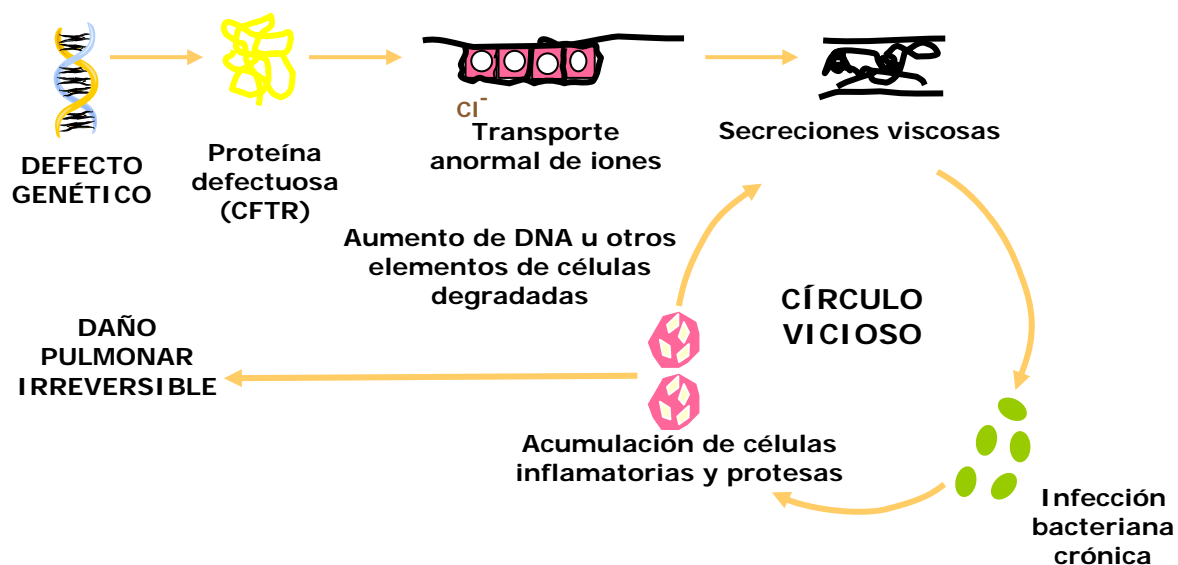


Figura 4. Patogénesis de la afectación respiratoria en la Fibrosis Quística. (Adaptado de Weinberger et al⁶)

3. Genética

En la actualidad se han identificado casi 1500 mutaciones que causan FQ. En general se trata de cambios puntuales que afectan a uno o algunos nucleótidos aunque también puede haber deleciones que causan pérdida de la mayor parte del gen. La caracterización de las mutaciones en el gen CFTR permite el diagnóstico molecular de la enfermedad, la detección de portadores y el diagnóstico prenatal. No obstante la gran heterogeneidad molecular de la FQ se refleja en las grandes diferencias fenotípicas de la enfermedad con la amplia variabilidad clínica que observamos en estos pacientes⁷.

En la actualidad las diferentes mutaciones se clasifican en cinco tipos⁸ (Figura 5).

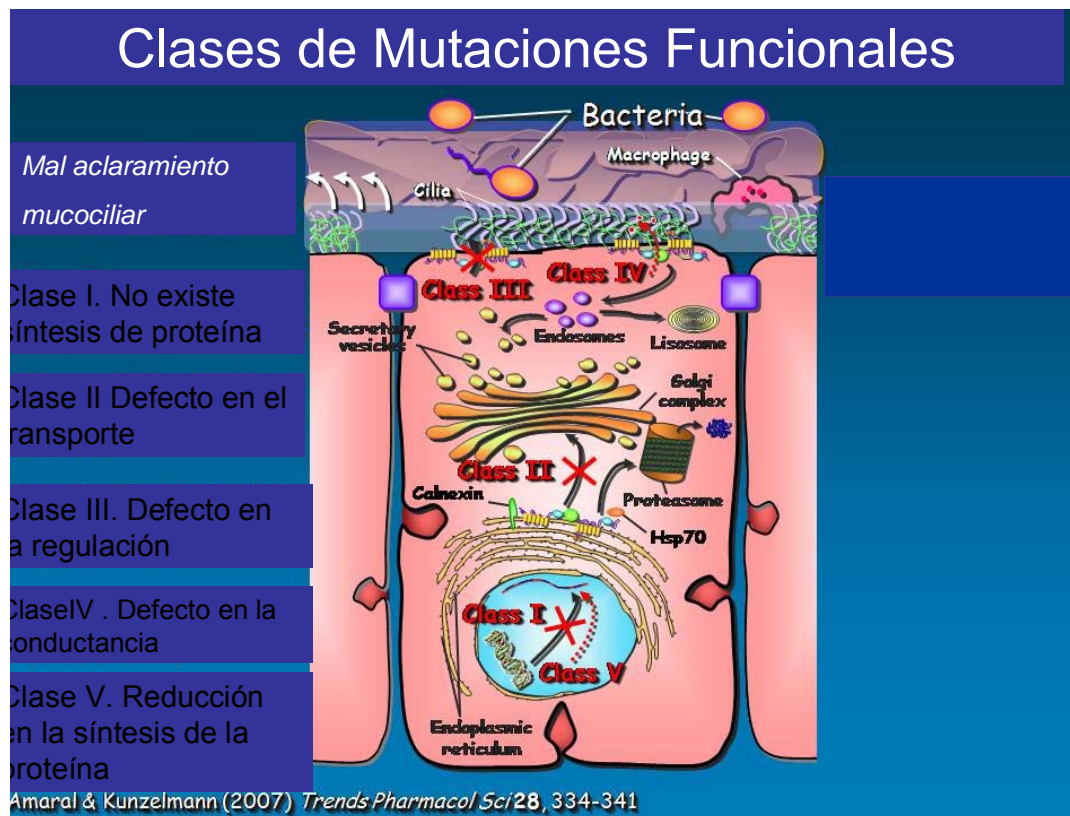


Figura 5. Clases de mutaciones del CFTR. (Adaptado de Amaral y Kunzelman⁸⁾)

- a. **Clase I o déficit de síntesis.** Hay una interrupción en la traducción del ADN a ARNm, generalmente debido a mutaciones sin sentido o a codones de interrupción precoz.
- b. **Clase II o defecto en el procesamiento y maduración.** Alteraciones del plegamiento proteico impiden su procesamiento a nivel del retículo endoplásmico y Golgi, con lo que el CFTR no alcanza la membrana citoplasmática.

- c. **Clases III (alteraciones de la regulación)**. La función del CFTR también está abolida.
- d. **Clase IV (alteraciones de conductancia)**. El CFTR completo alcanza la membrana celular, pero su expresión y función está disminuida.
- e. **Clase V. Síntesis y función disminuida**. Existe una menor traducción de ADN a nivel nuclear, produciéndose CFTR en cantidades menores.

La mutación más frecuente a nivel mundial, responsable de la enfermedad es una delección de tres pares de bases que codifican para el aminoácido fenilalanina en el codón 508 (F508del) aunque la frecuencia varía según las características poblacionales de los países. En el norte de Europa se encuentran frecuencias de esta mutación en el 70-80% de los cromosomas mientras que en el área mediterránea varían entre el 30-60%. En España representa el 50% y sólo otras 12 mutaciones presentan una frecuencia superior al 1%⁹.

La frecuencia de cada mutación varía según la población estudiada, siendo las más habituales las de clase II. En nuestro medio las dos más frecuentes son de la F508del (clase II) y la G542X (clase I), presentes en alrededor del 70% de los pacientes.

Se ha intentado determinar en qué medida influye el genotipo sobre la expresión fenotípica de la enfermedad, aunque los resultados obtenidos sólo han sido útiles en estudios epidemiológicos. En general, los homocigotos para las mutaciones de clases I, II y III tendrían peor pronóstico, con medianas de supervivencia menores que los homo o heterocigotos para las de clases IV a V. Sin embargo, esto suele cumplirse más en relación con la afectación pancreática que con la pulmonar y es de poca utilidad para valorar el pronóstico de cada paciente de forma individual¹⁰.

4. Diagnóstico

La prueba del sudor, continúa siendo hoy la herramienta más útil para el diagnóstico. Los recientes Consensos de la *European Cystic Fibrosis Society*¹¹ y el de la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) de los EEUU¹² la han puesto de nuevo en el centro, al reconocer las limitaciones del conocimiento sobre la repercusión clínica real de muchas de las más de 1500 mutaciones asociadas a la fibrosis quística. Por tanto, la calidad en su realización es esencial.

De acuerdo con el Consenso Europeo se establece el diagnóstico de “Fibrosis Quística Clásica”, en presencia de al menos una característica fenotípica de fibrosis quística (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndromes de pérdida de sal, o ausencia bilateral de conductos deferentes), junto con una concentración de Cl en sudor ≥ 60 mmol/l. En estos pacientes generalmente se detectan dos mutaciones

causantes de enfermedad en el gen CFTR, pueden tener o no insuficiencia pancreática, y su evolución clínica es variable.

Se establece el diagnóstico de “Fibrosis Quística no Clásica o Atípica”, si existen al menos una de las características fenotípicas citadas, y la prueba del sudor se encuentra en el límite de la normalidad (Cl 30-60 mmol/l), junto con la detección de dos mutaciones y/o una diferencia de potencial nasal (DPN) alterado. Estos pacientes tienen generalmente suficiencia pancreática, y enfermedad pulmonar más leve que los que sufren una FQ clásica, y la afectación clínica puede ser de uno o varios órganos.

El Consenso de la CFF, no hace la distinción entre FQ clásica y no clásica, pero establece un rango diferente de la normalidad para las concentraciones de Cl en sudor según la edad. En lactantes, concentraciones de Cl < 30 mmol/l son normales y de 30-59 mmol/l dudosas. En pacientes de más edad, se consideran normales concentraciones de Cl < 40 mmol/l, dudosas de 40-59 mmol/l y >de 60 mmol/l indicativa de FQ.

La prueba del sudor debe ser realizada por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de los dos únicos procedimientos validados: papel de filtro o gasa prepesado, según la descripción originaria de Gibson y Cooke, o bien por el método “Macroduct”, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor. En ambos casos se debe analizar la

muestra en el laboratorio, determinándose la concentración de cloro con un clorímetro para micromuestras.

5. Clínica

a. Afectación respiratoria

La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable. A diferencia de los síntomas digestivos y la deshidratación que pueden aparecer más precozmente, la clínica respiratoria puede aparecer en la primera infancia o en formas más leves, en la adolescencia o en adultos jóvenes. El lactante, puede estar asintomático o debutar con clínica de tos persistente, clínica de bronquiolitis, a veces fuera de una época epidémica, o tos pertusoide. Progresivamente, según evoluciona la enfermedad, se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva. Algunos pacientes cursan con hiperrespuesta bronquial y son diagnosticados de asma.

b. Exploración

Los signos clínicos respiratorios varían desde una exploración prácticamente normal a cualquiera de los signos que se indican a continuación y que guardan relación con la gravedad de la enfermedad:

- ❖ Deformidad torácica secundaria a hiperinsuflación pulmonar.
- ❖ Aumento de la frecuencia respiratoria con tiraje subcostal, intercostal y supraclavicular.

- ❖ Alteración de la auscultación pulmonar (estertores, sibilantes).
- ❖ Acropaquias (su existencia obliga a excluir una FQ).
- ❖ Pólipos nasales.

c. **Función pulmonar**

En los primeros años, puede ser normal, pero según avanza la enfermedad, los enfermos presentan en general un patrón obstructivo con afectación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y, sobre todo, de los mesoflujos espiratorios. Por último, se observa un patrón mixto, restrictivo y obstructivo con atrapamiento aéreo.

La afectación respiratoria inicial se manifiesta a nivel de las vías aéreas periféricas con aumento del aire atrapado y disminución del flujo mesoespiratorio FEF_{25-75%}. Al progresar la enfermedad pulmonar, también disminuye el FEV₁, que se correlaciona con la progresión y la mortalidad de la enfermedad.

A medida que avanza la enfermedad, se produce una disminución de la presión arterial de oxígeno y un aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico, que se pueden monitorizar de forma no invasiva mediante pulsioxímetros y capnógrafos.

d. Radiología

Como ocurre con la clínica, puede ser muy variable. Desde una radiología prácticamente normal en formas leves o en los primeros años, hasta las formas clásicas con hiperinsuflación pulmonar progresiva, inflamación bronquial, bronquiectasias claras, afectación alveolo-intersticial, condensaciones o atelectasias, entre otras formas de presentación.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) pone de manifiesto cambios radiológicos más precozmente que la radiografía de tórax y, además, identifica con mayor precisión áreas de afectación focal, siendo capaz de detectar bronquiectasias en ramificaciones bronquiales más finas. Entre sus inconvenientes están la necesidad de emplear sedación en los niños pequeños no colaboradores y la mayor dosis de radiación recibida.

e. Microbiología

Desde los primeros meses de la vida, algunos pacientes desarrollan una colonización e inflamación endobronquial crónica. En la fase inicial es característica la presencia de *Haemophilus influenzae* (H. influenzae) y de *Staphylococcus aureus* (S. aureus). Posteriormente, la casi totalidad de los pacientes, presenta colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa), que se asocia a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, siendo la infección endobronquial crónica por P. aeruginosa la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. El

tratamiento antibiótico dirigido contra este patógeno se ha convertido en la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. La monitorización del esputo es importante para identificar el microorganismo y determinar a qué antibióticos es sensible. Éstos se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, dependiendo de la situación clínica del paciente, del patógeno aislado y de su antibiograma¹³.

En los últimos años, varias nuevas especies gram-negativas, intrínsecamente resistentes, como *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Achromobacter xylosoxidans*, se han hecho más comunes en los pacientes FQ¹⁴. Tampoco es raro encontrar *Aspergillus spp*, diversas especies de *Candida* y micobacterias atípicas. Todo ello podría deberse al incremento de la expectativa de vida, al uso frecuente de antibióticos y a la utilización de medios más selectivos que permiten la detección de nuevas especies bacterianas.

El aislamiento de *Staphylococcus aureus methicilin-resistente* (SAMR) es un problema creciente en pacientes con FQ. En España, se detecta ya en un 2,2%. Aunque se ha asociado con deterioro respiratorio, no está clara su repercusión sobre el curso de la enfermedad; sin embargo, crea problemas de control epidemiológico hospitalario, pudiendo contraindicar el trasplante de pulmón¹⁵.

La prevalencia de micobacterias no tuberculosas oscila entre el 4% y el 24%. Las especies más comunes son *Mycobacterium avium complex* y

Mycobacterium abscessus. Su significación patógena y el tratamiento es a veces complejo¹⁶.

La colonización/infección fúngica, sobre todo por hongos levaduriformes, no es infrecuente en estos pacientes, pero se desconoce su papel en el curso de la enfermedad. Los hongos detectados más frecuentemente son *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. No suelen provocar enfermedad invasiva, aunque ésta puede aparecer en los enfermos trasplantados. Otros hongos filamentosos, aislados con relativa frecuencia del tracto respiratorio del paciente con FQ son: *Scedosporium apiospermum*, *Wangiella dermatitidis* y *Penicillium emersonii*.

f. Complicaciones respiratorias

- ❖ *Atelectasia*. Su causa puede ser la presencia de un tapón mucoso intrabronquial o bien secundaria a enfermedad parenquimatosa.
- ❖ *Neumotórax*. Se produce por ruptura de bullas en la pleura visceral, aparece en un 5-8% de los pacientes, en general con enfermedad avanzada. Los síntomas de dolor torácico (precordial o irradiado al hombro) y disnea aguda deben hacer sospechar esta complicación.
- ❖ *Hemoptisis*. Es muy frecuente en la evolución la hemoptisis leve o expectoración de estrías de sangre en esputo; pero en ocasiones se presentan hemoptisis moderadas o graves. Se debe a la presencia de

arterias bronquiales dilatadas y tortuosas que sangran con facilidad, especialmente en el curso de las infecciones respiratorias.

- ❖ *Aspergilosis broncopulmonar alérgica*. Se produce como resultado de una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus*, hongo que con frecuencia coloniza el árbol bronquial. Afecta al 1-15% de pacientes. Su diagnóstico se dificulta por la similitud de los síntomas y signos con la FQ, manifestándose por un deterioro clínico y funcional que no responde al tratamiento habitual. Existen unos criterios diagnósticos basados en el deterioro clínico, respuesta inmune al hongo y cambios radiológicos y/o funcionales.

g. Afectación digestiva

❖ *Ileo meconial*

Entre un 10-20% de los pacientes presentan en el periodo neonatal inmediato un cuadro de obstrucción intestinal de comienzo intraútero debido al acúmulo de meconio espeso a nivel de íleon distal. En algunos casos puede producirse una perforación con peritonitis meconial. También puede manifestarse sólo como retraso o dificultad en la evacuación de meconio. En cualquier caso, el diagnóstico de íleo meconial obliga siempre a investigar la presencia de una FQ.

❖ *Forma clásica de la enfermedad*

Alrededor del 85% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática, que puede ser evidente desde el nacimiento o desarrollarse a lo largo del primer año de vida.

Se produce una diarrea crónica secundaria a la malabsorción de grasa y proteínas, con deposiciones típicas de características esteatorreicas: abundantes, no muy numerosas, de aspecto pálido, brillante y adherente y de olor rancio. La consecuencia es una malnutrición calórico-proteica progresiva junto con una pérdida progresiva de vitaminas liposolubles.

❖ *Pérdida hidrosalina*

La producción de un sudor con un mayor contenido en Cl de lo normal, hace que los pacientes con FQ tengan unas pérdidas hidroelectrolíticas aumentadas por esta vía, lo que les somete a un riesgo especial en situaciones ambientales extremas (calor o ejercicio físico intenso) y en épocas de la vida con mayor riesgo de deshidratación, como la lactancia. La deshidratación cursa con alcalosis metabólica hipoclorémica e hipokaliémica. Puede ser una forma de presentación de la enfermedad o una complicación en el paciente ya diagnosticado.

❖ *Síndrome de anemia-edemas-hipoproteïnemia*

Esta triada clínica puede presentarse en lactantes con malabsorción. Aunque no es exclusiva de la FQ, su presencia obliga a descartarla.

❖ *Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)*

Se presenta en el 15% de los pacientes con FQ y es casi exclusiva de los insuficientes pancreáticos. Se produce una obstrucción, parcial o total, del intestino delgado distal por la presencia de contenido intestinal con mayor viscosidad. Es una complicación típica de escolares y adolescentes.

❖ *Prolapso rectal*

Se evidencia en un 20% de los pacientes, siendo en la mitad de ellos el síntoma de debut de la enfermedad. Es más frecuente en menores de 5 años. Su presencia obliga a descartar la enfermedad.

❖ *Reflujo gastroesofágico*

Un 20-25% de los pacientes experimentan pirosis y/o sensación de regurgitación, especialmente adolescentes o preadolescentes con afectación respiratoria importante, en los cuáles el reflujo se favorece por la propia afectación pulmonar y por las maniobras de fisioterapia.

h. **Afectación hepática**

Es una complicación más frecuente hacia el final de la primera década de la vida, siendo raro su inicio posterior, excepto en pacientes con antecedente de íleo meconial, factor de riesgo para el desarrollo de hepatopatía.

❖ *Colestasis neonatal*

Alrededor de un 5% de los recién nacidos afectados de FQ pueden presentar cuadros de ictericia prolongada. Hay que descartar la existencia de la enfermedad en los lactantes con colestasis prolongada, especialmente si existe el antecedente de un íleo meconial.

i. **Patología pancreática**

Aparte de la ya mencionada insuficiencia pancreática clásica, pueden padecer, sobre todo en edad adulta pancreatitis agudas recurrentes, pancreatitis crónicas o alteraciones pancreáticas en estudios de imagen.

❖ *Intolerancia a hidratos de carbono*

Aunque inicialmente la lesión pancreática afecta a su función exocrina, evolutivamente también puede producirse una disminución de islotes de Langerhans, de modo que hasta un 40% de los pacientes llegan a presentar una intolerancia a los hidratos de carbono por encima de los 10 años de vida, desarrollando alrededor de un 10% una diabetes franca que precisa tratamiento hipoglucemiante.

j. **Otras manifestaciones**

Anomalías urogenitales en el varón que provocan azoospermia obstructiva (ausencia bilateral congénita de conductos deferentes).

En la **Tabla 2** se exponen las características fenotípicas de la fibrosis quística clásica.

Enfermedad pulmonar crónica manifestada por:

- Colonización/infección persistente con patógenos típicos de FQ: *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* mucoide y no mucoide y *B. cepacia*.
- Tos y expectoración crónicas.
- Alteraciones persistentes en la radiografía del tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación...).
- Obstrucción de las vías aéreas puesta de manifiesto por sibilancias y atrapamiento aéreo.
- Pólipos nasales.
- Anomalías radiológicas persistentes de los senos paranasales.
- Acropaquias.

Anomalías gastrointestinales y nutricionales:

- Intestinales: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.
- Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente.
- Hepáticas: enfermedad hepática crónica puesta de manifiesto por evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o de cirrosis multilobular.
- Nutricionales: malnutrición calórico-proteica, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles.
- Síndromes de pérdida de sal: depleción aguda, alcalosis metabólica crónica.

Anomalías urogenitales en el varón que provocan azoospermia obstructiva (ausencia bilateral congénita de conductos deferentes).

Tabla 2. Características fenotípicas de la fibrosis quística clásica

6. *Tratamiento*

a. Tratamiento de la patología respiratoria

La FQ precisa de un tratamiento integral y multidisciplinar por ser una enfermedad muy compleja y afectar a varios órganos, realizándose en la actualidad en unidades multidisciplinarias organizadas en grupos de trabajo, donde además se contempla el apoyo psicológico. Esto ha supuesto uno de los principales factores favorecedores de la buena evolución de estos enfermos y su aumento de las expectativas de vida.

El objetivo del tratamiento de la afectación pulmonar deberá enfocarse en la prevención y enlentecimiento del deterioro pulmonar, mejorando los síntomas de obstrucción, inflamación e infección.

- ❖ Como **medidas generales** se aconseja a los pacientes recibir el calendario vacunal y la vacuna antigripal todos los otoños, evitar el tabaquismo activo y pasivo, evitar la exposición a las infecciones virales (guardería, contacto con enfermos...) e infecciones respiratorias, evitar la exposición a hongos ambientales (establos, abonos o similares) y lograr un estado nutricional óptimo (adecuada nutrición, suplementos vitamínicos y enzimas).

❖ **Tratamiento de la obstrucción:**

Para prevenir y mejorar la obstrucción se recomienda la realización de fisioterapia respiratoria diaria y deporte. La **fisioterapia** se debe adaptar a la edad del paciente y se aconseja dos veces al día, intensificándose en las reagudizaciones. El deporte se deberá adaptar a la afectación cardiopulmonar en cada momento y su objetivo es actuar como fisioterapia, incrementando la capacidad pulmonar y la fuerza muscular con un importante papel de relación social.

Los **broncodilatadores** inhalados de acción corta se administran antes de realizar la fisioterapia respiratoria si se ha demostrado mejoría espirométrica tras su aplicación y en los procesos de hiperrespuesta bronquial.

Mucolíticos: DNasa recombinante (Pulmozyme®) se ha demostrado que destruye el DNA liberado en la inflamación (éste aumenta la viscosidad de las secreciones), facilitando la eliminación de las secreciones¹⁷.

El **suero salino hipertónico** en aerosol parece tener una eficacia similar¹⁸.

❖ **Tratamiento de la inflamación:**

Los **corticoides orales** sólo se utilizan en ocasiones muy concretas: ante la evidencia de hiperrespuesta bronquial importante, Aspergilosis

broncopulmonar alérgica (ABPA) y a veces como complemento para disminuir la inflamación crónica de las vías aéreas.

El **ibuprofeno** se ha empleado en algunos estudios con resultados variables.

Actualmente los **macrólidos** se utilizan por sus propiedades inmunomoduladoras y por interferir en la formación del biofilm producido por *Pseudomonas aeruginosa*. En la actualidad se está generalizando su uso en pacientes mayores de 6 años crónicamente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Se administra azitromicina 500 mg tres veces a la semana en pacientes de más de 40 Kg. y dosis de 250 mg si pesan menos de 40 Kg¹⁹.

❖ **Tratamiento de la infección:**

▪ Tratamiento del *Staphylococcus aureus*

En la fase inicial de la enfermedad, el paciente suele ser colonizado por *S. aureus* con o sin clínica de exacerbación respiratoria. Aunque el papel del tratamiento profiláctico con beta lactámicos ha mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes, persiste la controversia respecto al resultado del tratamiento indiscriminado y prolongado con estos antibióticos, ya que podría favorecer la aparición de *P. aeruginosa* y acelerar el progreso de la enfermedad. No existe ningún consenso sobre el tratamiento del *S. aureus* y la mayoría de los centros tratan sólo las exacerbaciones agudas.

- Tratamiento del *Haemophilus influenzae*

En las etapas iniciales también se encuentra *H. influenzae* pero, a diferencia de lo que ocurre con *S. aureus*, disminuye el porcentaje de aislamiento durante los primeros años y en raras ocasiones se aísla de forma crónica. Como en el caso anterior, la mayoría de los centros lo tratan sólo en las exacerbaciones y según antibiograma.

- Tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

De acuerdo con los patrones microbiológicos de la colonización infección pulmonar por *P. aeruginosa*, se han de diferenciar los conceptos de colonización inicial con o sin signos de infección, colonización esporádica o intermitente, y colonización crónica en fase estable o en fase de exacerbación.

En el año 2005 se publicó el primer consenso español sobre el tratamiento antibiótico frente a la colonización por *P. aeruginosa*²⁰ donde quedan reflejadas las siguientes indicaciones:

- Tratamiento precoz y agresivo, si se detecta la aparición de *P. aeruginosa*, con antibióticos inhalados y antibióticos por vía oral o endovenosos.
- Tratamiento de mantenimiento con antibióticos inhalados, con o sin antibióticos orales o intravenosos.
- Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares con antibióticos orales o intravenosos.

Los antibióticos sistémicos se emplean en caso de reagudización ajustándose al antibiograma previo durante 2-3 semanas. Según la afectación o la respuesta se administrará tratamientos intravenosos asociando en general dos fármacos.

Los antibióticos inhalados se emplean en caso de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. Se utiliza la colimicina o tobramicina con diversos dispositivos diseñados para un óptimo aprovechamiento.

❖ **Rehabilitación respiratoria**

La rehabilitación respiratoria se debe iniciar en el mismo momento del diagnóstico, con un adecuado entrenamiento de los padres y del enfermo.

Existen diferentes técnicas de fisioterapia respiratoria pero no existen claras ventajas entre ellas y el método elegido tendrá en cuenta la edad del paciente, su disponibilidad y su autonomía.

b. Tratamiento digestivo

Desde el punto de vista digestivo el tratamiento general de la FQ se divide en tres aspectos fundamentales: tratamiento sustitutivo de la insuficiencia pancreática, tratamiento de la hepatopatía en aquellos que la presenten y soporte nutricional adecuado para cubrir las necesidades aumentadas y evitar las complicaciones derivadas del fracaso nutricional.

B. INFLAMACIÓN-INFECCIÓN

Aunque los pulmones de los recién nacidos con fibrosis quística son estructuralmente normales, ya en los primeros meses aparecen signos de obstrucción bronquiolar con secreciones e hipertrofia de los conductos de las glándulas submucosas y signos de infección e inflamación. Siempre ha sido tema de debate sobre qué es lo que comienza primero, si la infección o la inflamación.

Debido a que las células epiteliales expresan CFTR, su alteración no sólo repercute a nivel del transporte iónico, sino que influye en la respuesta inflamatoria debido a que estas células son fuente de moléculas de defensas innatas que actúan en el reclutamiento y activación de otras células de defensa cuando son estimuladas apropiadamente. En la fibrosis quística, algunas citoquinas proinflamatorias producidas en las células epiteliales como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, G-CSF se producen en exceso, mientras que otras antiinflamatorias como IL-10 Y RANTES están disminuidas. Esta alteración local en la expresión anómala del CFTR por las células epiteliales de las vías aéreas explicaría por qué la enfermedad afecta principalmente al tracto respiratorio, sin embargo no si tienen una mayor frecuencia ni mayor gravedad en infecciones en otras localizaciones²¹.

Por otro lado, además de la alteración de las células epiteliales, también están aumentadas otras células inflamatorias en la vía aérea en estos pacientes,

como los macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas y mastocitos. Muchas de ellas expresan CFTR. Estudios recientes ya revelan que la alteración del CFTR influiría también en la alteración de la inmunidad innata que explicaría muchas de estas observaciones²². La inflamación en la FQ afectaría a múltiples células inflamatorias incluyendo neutrófilos, linfocitos y células epiteliales²³.

Estudios muy importantes realizados en Australia, donde el cribado neonatal lleva implantado hace más de 20 años^{24,25} y en Estados Unidos²⁶ demuestran que tanto la inflamación como la infección se detectan desde edades muy tempranas.

En un reciente proyecto de investigación australiano (Estudio AREST- Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis) realizan fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, tomografía axial computarizada, estudio de función pulmonar y marcadores inflamatorios al diagnóstico por cribado neonatal y posteriormente con carácter anual. Los investigadores concluyen que la inflamación parece ser un hecho primario en los pulmones de los niños aunque está mucho más aumentada en los pacientes infectados. De hecho, a los 3 meses de edad a pesar de estar asintomáticos el 84% de los niños, el 77% tiene signos de inflamación pulmonar (aumento de IL-8), en el 30% se detecta ya actividad de elastasa neutrofílica libre y en el 20% se detecta infección. Los niveles de citoquinas proinflamatorias y la actividad de elastasa neutrofílica libre en los niños no infectados están de hecho más elevados que en niños sanos, aunque aún no se sabe el mecanismo de esta inflamación tan

precoz. Incluso, desde una edad tan temprana como los tres primeros meses ya hay datos de inflamación, infección y alteraciones estructurales²⁷.

1. Citoquinas

Las citoquinas son un grupo de polipéptidos que actúan como señales moleculares entre distintas células del sistema inmune. En la fibrosis quística, la presencia en la vía aérea de neutrófilos y elastasa neutrofílica libre sugieren una respuesta inflamatoria aberrante que conlleva concentraciones elevadas en fases precoces de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α (producido en los macrófagos) y cuya síntesis es promovida por el factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), que se activa con la interacción celular por las bacterias. El epitelio respiratorio controla la inflamación y el daño celular a través de la vía del NF- κ B. Su activación ocasiona inflamación y daño progresivo. Todas estas citoquinas aumentan en el caso de infección²⁸. Sin embargo, las citoquinas antiinflamatorias (IL-10), el TGF- β (inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias) y RANTES no están aumentadas simultáneamente, lo que sugiere un desbalance en la regulación de la infección-inflamación.

Progresivamente, los marcadores de inflamación aumentan con la edad y con las infecciones. Se ha descrito que las infecciones inducen una respuesta inflamatoria aguda y más tarde crónica, principalmente en el caso de las

infecciones de vías respiratorias bajas por *P aeruginosa* y que la asociación con *S. aureus* empeora aún más la inflamación²⁹.

En un estudio reciente realizado en niños con FQ³⁰, se concluye que existe una relación entre la existencia de parámetros de inflamación grave en vías respiratorias bajas, y una mayor afectación en la función pulmonar. Algunos autores^{31,32} en estudios en pacientes asintomáticos no encontraron relación entre la función pulmonar y datos inflamatorios. Sin embargo, detectan un deterioro pulmonar a partir de los 6 meses de vida incluso en ausencia de infección, por lo que se sugiere que habría otros factores que serían responsables del remodelamiento de la vía aérea.

En este remodelamiento están implicados el TGF- β 1 que, además de ser un importante regulador de la inflamación, es un potente estimulador de la producción de la matriz extracelular y de las metaloproteinasas de la matriz, implicadas en la degradación extracelular y en el remodelamiento de la vía aérea y que se encuentran elevadas (MMP-9) en el esputo y lavado broncoalveolar de estos pacientes.

En la actualidad, se están buscando nuevos marcadores inflamatorios que sirvan como biomarcadores y que se pudieran detectar incluso de forma no invasiva^{33,34}, generalmente en esputo o en el condensado del aire exhalado.

El condensado del aire exhalado se obtiene por un procedimiento no invasivo y permite el análisis de numerosos marcadores inflamatorios. En los

niños con fibrosis quística se ha descrito una disminución del pH³⁵, un aumento de IL-8^{36,37} y un aumento de los niveles de MMP-9³⁸.

2. Óxido nítrico

A lo largo de la evolución y como consecuencia de las reacciones inflamatorias que acontecen en las vías aéreas, los neutrófilos, macrófagos y células epiteliales bronquiales estimuladas aumentan la liberación de óxido nítrico. Sin embargo, este marcador inflamatorio que puede ser fácilmente recogido y analizado en el aire exhalado, no se encuentra elevado en los enfermos con fibrosis quística sino al contrario, se ha demostrado reiteradamente que la fracción exhalada de óxido nítrico de estos pacientes es inferior a la de sujetos normales. Sin embargo, estos enfermos tienen niveles altos de peroxinitrito, nitritos y nitratos posiblemente por reacción con el ión superóxido. Esta disminución de la producción de NO en las vías aéreas puede contribuir a la infección bacteriana y al exceso de inflamación en la FQ³⁹. Se han relacionado estos niveles bajos con el genotipo (en los que asocian insuficiencia pancreática) y con la colonización crónica con *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁰.

Parece que en la regulación de la fracción exhalado de óxido nítrico intervienen diversos factores. Primero un defecto en la formación, ya que parece que existe una lesión específica en la vía del (STAT)-1-*signal transducer and activator of transcription*- que conduce a la activación de la NO

sintetasa⁴¹, una alteración en la difusión por las secreciones⁴² o un metabolismo aumentado⁴³. En adultos con afectación moderada a grave parece que sería debida a una baja eliminación a nivel bronquial y no dependería del tipo de colonización bronquial⁴⁴.

3. Medida de la inflamación en el condensado del aire exhalado

La recogida del condensado del aire exhalado (CAE) es un método relativamente reciente que permite la obtención del líquido que reviste la superficie de la vía aérea de forma no invasiva para poder medir y monitorizar la inflamación local en diversas enfermedades respiratorias como la fibrosis quística, el asma o la EPOC. Las normas para la recogida y la preparación del paciente se han estandarizado en un documento de consenso de la *European Respiratory Society* (ERS)³⁵. Hasta el momento, los parámetros determinados con este método son muy diversos: pH, amonio, nitritos, nitratos, peróxido de hidrógeno, 8-isoprostano, prostaglandina E(2), adenosina, leucotrienos y algunas citoquinas. La concentración de estos mediadores varía según el tipo de enfermedad pulmonar y de intervención terapéutica. Se ha demostrado que el pH en el CAE de pacientes con fibrosis quística se encuentra reducido ya que tiene una correlación negativa con el número de neutrófilos. En las exacerbaciones los mejores indicadores son el 8-isoprostano y los nitritos, mientras que los marcadores más indicativos de la gravedad son el óxido nítrico exhalado y la disminución del pH⁴⁵. No obstante, aún se precisan más estudios longitudinales para confirmar el papel de estos marcadores en el manejo de los pacientes con fibrosis quística.

C. NUTRICIÓN

La malnutrición y el retraso de crecimiento son frecuentes en la fibrosis quística. La aparente asociación entre el estado nutricional y la función pulmonar se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios epidemiológicos⁴⁶.

En los últimos años, uno de los mayores logros de los programas de cribado neonatal ha sido mejorar el estado nutricional de estos pacientes tras un diagnóstico precoz que haga posible la supervisión de este problema por médicos especializados⁴⁷.

Por lo tanto uno de los principales objetivos en la atención de niños con fibrosis quística es optimizar su estado nutricional para mejorar la calidad de vida y retrasar el deterioro pulmonar.

De acuerdo con el informe de 2004 del Registro Americano de la Fundación de Fibrosis Quística, el estado nutricional había mejorado llamativamente en los últimos 15 años. Sin embargo, el 15% de los niños estaban por debajo del percentil 5 para su edad tanto en talla como en peso⁴⁸.

En los últimos años, se ha mantenido la controversia sobre qué parámetros son los más indicados para valorar mejor la situación nutricional en estos pacientes.

En 2002 el Comité de Consenso Europeo⁴⁹ y el Americano⁵⁰, definieron que:

- ❖ Se denomina talla baja cuando es inferior al percentil 5.
- ❖ Se considera desnutrición:
 - En menores de 2 años si la relación Peso/talla está por debajo del percentil 10.
 - En sujetos de 2-20 años, si el índice de masa corporal (IMC) es inferior al percentil 10 o el peso estándar menor del 90%.
 - En adultos, cuando el IMC es menor de 18,5 kg/m².

Actualmente se admite que en adultos, debe usarse el Índice de masa corporal y el percentil en niños. El índice de Waterloo o el porcentaje del peso estándar infravalora la gravedad del bajo peso en niños de talla baja y lo sobreestima en caso de talla alta⁵¹.

Como meta se recomienda que los niños con fibrosis quística mantengan un índice de masa corporal por encima de su percentil 50 ya que hay evidencias de que esta cifra se asocia con una mejor función pulmonar⁵².
(Figura 6).

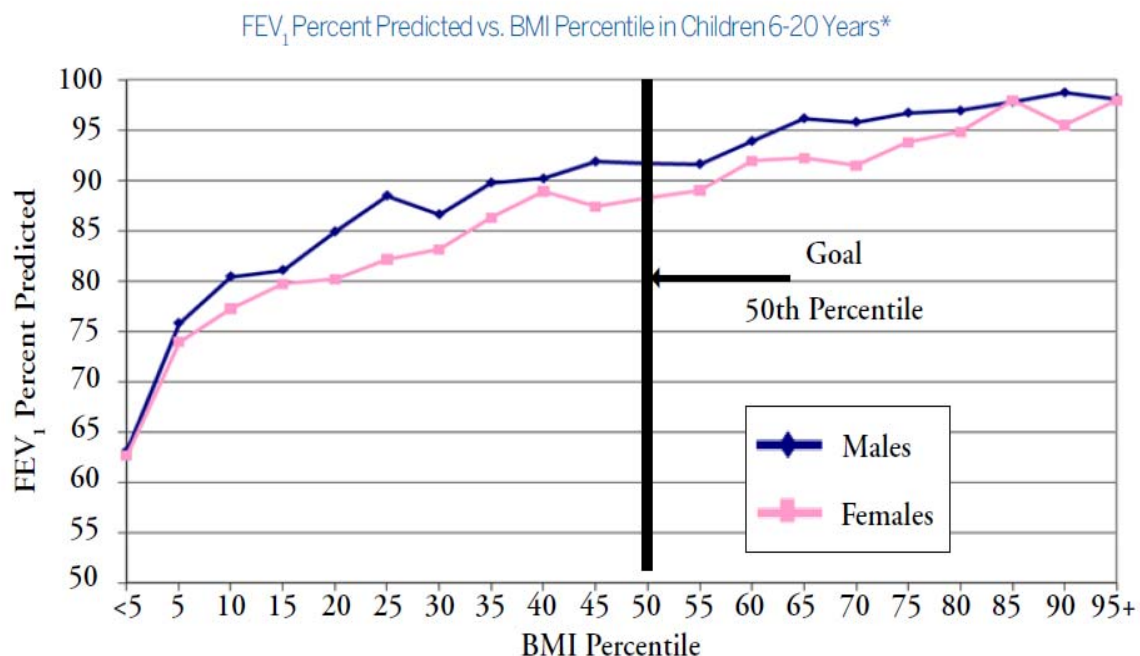


Figura 6. Relación entre el índice de masa corporal y la función pulmonar. Informe anual 2007. Registro de la Fundación Americana de Fibrosis Quística. www.cff.org

Hay diversos factores que influyen en la desnutrición en estos pacientes y que condicionan un balance energético desfavorable: pérdidas energéticas, gasto energético e ingesta energética.

1. *Pérdidas energéticas*

Las pérdidas fecales de nutrientes debido a la malabsorción-maldigestión favorecen el desequilibrio energético. Aunque sólo se requiere el 1-2% de la capacidad residual pancreática para secretar enzimas y prevenir la

digestión, en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística (85%) la insuficiencia pancreática está ya presente en el momento del diagnóstico⁵³. Aún a pesar del aporte adecuado de suplementos enzimáticos muchos pacientes continúan con esteatorrea, debido en parte a la insuficiente secreción pancreática de bicarbonato que hace que el pH intestinal sea menor hasta el yeyuno con lo que se disminuye su actividad y que los ácidos biliares precipiten exacerbando la mal digestión de grasas .

Hay otros dos factores adicionales en algunos pacientes que pueden empeorar estas pérdidas, la diabetes y la enfermedad hepática avanzada con cirrosis hepática.

2. *Ingesta energética*

Se sabe que la ingesta energética en los pacientes con fibrosis quística debe ser superior a los requerimientos normales. Se recomienda que la dieta aporte entre un 120-150% de la energía recomendada para la edad y sexo.

Presentan además varios factores que limitan la ingesta tanto de origen digestivo (reflujo gastroesofágico con esofagitis péptica o síndrome de obstrucción intestinal con dolor abdominal recurrente), como respiratorias, ya que las infecciones respiratorias provocan una disminución de la ingesta con pérdida de peso que se recupera tras el tratamiento.

3. *Gasto energético*

La cobertura energética debe abarcar el gasto energético basal (GEB), la actividad física y el gasto energético por enfermedad además de mantener los depósitos energéticos, las pérdidas y un crecimiento adecuado.

En estos pacientes, se ha objetivado un aumento del gasto energético en reposo (GER) con respecto al que les correspondería por peso, talla y edad. Es posible que la alteración metabólica que presentan genéticamente pueda conllevar un mayor gasto basal, siendo incluso diferente según la mutación genética⁵⁴.

En relación con el gasto por enfermedad se han podido demostrar variaciones en el gasto energético en reposo en relación a la presencia o no de reagudización respiratoria. Además, la disminución del GER tras el tratamiento es más precoz que la mejoría de parámetros espirométricos o radiológicos, posiblemente por la disminución de la inflamación⁵⁵.

Por otro lado, la utilización de agonistas beta-adrenérgicos puede producir un aumento del GER y posiblemente también se encuentra elevado el gasto energético por actividad física mediado por un aumento de catecolaminas u otros factores humorales termogénicos⁵⁶.

También se ha relacionado el retraso del crecimiento longitudinal con una peor función pulmonar por lo que algunos autores proponen que la

administración de hormona del crecimiento (GH) además de un aporte nutricional adecuado sería beneficiosa en estos pacientes. Además, la administración de GH parece favorecer la tolerancia al ejercicio, aunque no mejorar los parámetros espirométricos, posiblemente en parte por aumento de la masa corporal⁵⁷.

D. TOLERANCIA AL EJERCICIO

Las pruebas de función pulmonar clásicas como la espirometría y la pletismografía proporcionan los parámetros utilizados habitualmente para valorar la gravedad de la afectación pulmonar, las agudizaciones, la respuesta al tratamiento y la evolución del deterioro pulmonar, pero otro aspecto muy importante en la valoración funcional de los pacientes con fibrosis quística consiste en analizar su respuesta al ejercicio.

Curiosamente, la disminución de la tolerancia al ejercicio, no se puede predecir a partir de la espirometría. De hecho, pacientes con una similar función pulmonar en reposo, pueden tener una gran diferencia en la capacidad para realizar diferentes actividades, por lo que las pruebas de esfuerzo pueden aportar información adicional de gran utilidad⁵⁸.

En los pacientes con fibrosis quística, se ha descrito una excelente correlación entre la supervivencia y la tolerancia al ejercicio, ya que en ésta interviene no sólo la función pulmonar sino factores nutricionales, cardiovasculares y neuromusculares.

La tolerancia al ejercicio aeróbico de los enfermos con fibrosis quística resulta de considerable interés, puesto que es uno de los principales determinantes de la calidad de vida relacionada con la salud⁵⁹, además de guardar una estrecha relación con el pronóstico y con la incapacidad laboral o escolar⁶⁰.

La identificación de los factores limitantes al ejercicio aeróbico podría resultar de considerable relevancia clínica, puesto que parece razonable asumir que de un mejor conocimiento de los mecanismos limitantes se podrían desprender futuras intervenciones terapéuticas.

La prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo en cicloergómetro es el método más desarrollado y validado, constituyendo el patrón de referencia en la mayoría de los casos⁶¹, ya que proporciona la medida fisiológica de la capacidad de ejercicio más usada, que es el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$). El ($\dot{V}O_2$) máximo representa la eficiencia del sistema cardiorrespiratorio para aportar oxígeno a los músculos en el esfuerzo y la capacidad de estos para mantener el ejercicio. La realización debe de ajustarse a las normas dadas por diversas sociedades nacionales e internacionales^{62,63,64}.

El tapiz rodante es otro método empleado sobre todo en niños. Proporciona unos valores de consumo de oxígeno pico ligeramente superiores a los del cicloergómetro debido a la implicación de mayor número de músculos⁶⁵.

Estos dos procedimientos requieren un equipamiento sofisticado y suponen una metodología compleja, por lo que se han desarrollado alternativas más sencillas como la prueba de la caminata de seis minutos. Consiste en medir la distancia recorrida al caminar rápido durante dicho periodo de tiempo. Su realización ha sido protocolizada por la *American Thoracic Society (ATS)*⁶⁶. La prueba de la caminata de 6 minutos es accesible, barata y de fácil realización. La distancia recorrida en 6 minutos se correlaciona con el consumo de oxígeno pico^{68,69}. Ambos procedimientos permiten evaluar las intervenciones terapéuticas, la calidad de vida y el pronóstico en estos pacientes⁷⁰.

Con respecto a los parámetros más relevantes para valorar los resultados de una prueba de esfuerzo, destaca el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) que expresa la máxima capacidad cardio-respiratoria de una persona. Es el máximo volumen de oxígeno consumido por unidad de tiempo relativo a la masa corporal (mLO₂/kg/min) que se alcanza al final de una prueba cardiopulmonar de ejercicio dinámico (andar/correr sobre un tapiz rodante o pedalear en un ciclo-ergómetro). Además de ser el mejor indicador de condición física y de capacidad aeróbica según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷¹, el $\dot{V}O_2$ pico es un excelente indicador del estado de salud de una persona y tiene un elevado e independiente poder de predicción de la tasa de mortalidad (causada por cualquier enfermedad) en todos los grupos de población^{72,73}.

En enfermos con fibrosis quística, el consumo de oxígeno pico, también es una variable de relevancia clínica y su medición periódica tiene valor pronóstico⁷⁴.

En un estudio longitudinal durante 5 años, se observó que en la mayoría de los niños (edad ≤ 17 años), el $\dot{V}'O_2$ pico disminuye inevitablemente a razón de unos 2 mL/kg/min por año⁷⁵. Este descenso del $\dot{V}'O_2$ pico, al igual que el de la función pulmonar (FEV1), es un importante factor de predicción de mortalidad en esta población de enfermos pediátricos⁷⁶. La tasa de mortalidad es muy elevada en los pacientes pediátricos con valores de $\dot{V}'O_2$ pico < 32 mL O_2 /min/kg (60% en los siguientes 8 años) mientras que es prácticamente nula en aquellos niños con valores > 45 mL O_2 /min/kg.

En los pacientes adultos, los niveles medios de $\dot{V}'O_2$ pico están claramente disminuidos, siendo la magnitud de esta reducción proporcional al grado de alteración pulmonar (deficiencia del flujo aéreo y destrucción del parénquima pulmonar y de su lecho vascular)⁷⁷.

En la actualidad, las pruebas de esfuerzo con medición de $\dot{V}'O_2$ pico y otras variables ergo-espirométricas (como el umbral ventilatorio o los equivalentes ventilatorios) constituyen el “patrón oro” para evaluar la limitación funcional de un paciente con cualquier tipo de patología pulmonar e identificar la causa de la citada limitación, además de poseer un gran valor pronóstico en esta población⁷⁸.

La menor tolerancia al ejercicio aeróbico apreciada en muchos enfermos con fibrosis quística, ha sido atribuida a su pobre estado nutricional y a la debilidad muscular. De hecho, se ha relacionado el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) con el índice de masa corporal o con la masa magra corporal⁷⁷.

Sin embargo, la mayoría de pacientes con fibrosis quística experimentan durante el ejercicio una serie de trastornos que sugieren el desarrollo de una limitación respiratoria.

El incremento de la presión *end-tidal* de CO_2 , el aumento del equivalente ventilatorio de oxígeno ($VE/\dot{V}O_2$) o la desaturación de oxihemoglobina manifiestan algún grado de limitación respiratoria al ejercicio aeróbico⁶¹.

La hipoxemia inducida por el ejercicio, ha sido atribuida a las alteraciones ventilación-perfusión relacionadas con la hipoventilación de algunas zonas alveolares ocluidas por tapones de moco.

El desarrollo precoz de acidosis láctica también ha sido propuesto como responsable de la limitación al ejercicio de estos enfermos. Sin embargo, parece probable que tanto uno como otro no sean más que cofactores asociados a la limitación de la mecánica ventilatoria que caracteriza a la enfermedad.

Diversos estudios han demostrado que la ventilación minuto (VE) está elevada en la fibrosis quística, tanto en reposo como durante el ejercicio de

forma paralela a la gravedad de la enfermedad⁷⁹. Se ha propuesto que la mayor ventilación no es más que un mecanismo compensador para mantener la ventilación alveolar ante el incremento del espacio muerto fisiológico originado por la obstrucción de las vías aéreas.

Los pacientes con fibrosis quística desperdician parte de su ventilación en espacio muerto, pero parece que el problema no radica tanto en el espacio muerto sino en la frecuencia respiratoria elevada que desarrollan durante el ejercicio los pacientes con afectación moderada o grave, por lo que al manejar un volumen corriente bajo, una gran proporción de cada respiración no participa en el intercambio gaseoso⁸⁰.

También se ha sugerido que alteraciones en la sensibilidad al CO₂ durante el ejercicio o el desarrollo de una hipertensión pulmonar subclínica podrían originar una ventilación minuto desproporcionadamente elevada para cualquier nivel de producción de anhídrido carbónico⁸¹.

Por otro lado la hipoxemia durante el ejercicio también parece contribuir a la limitación del esfuerzo que experimentan muchos pacientes con enfermedad avanzada⁸² mejorando la tolerancia al ejercicio cuando se les administra oxígeno.

No obstante, permanecen aún muchas dudas sin resolver. En los pacientes con afectación moderada–grave, parece lógico que exista una mayor intolerancia al esfuerzo condicionada en parte por la obstrucción de su vía

aérea que conlleva alteraciones en la relación ventilación-perfusión. Pero se ha evidenciado que incluso en pacientes con buen estado nutricional y función pulmonar conservada existe una disminución de la tolerancia al ejercicio y debilidad periférica muscular⁸³, por lo que se sospecha que exista una alteración en la función muscular sin que se reconozca aún la causa, aunque se barajan numerosas hipótesis⁸⁴.

Se está estudiando el papel que puede jugar la alteración del CFTR a nivel muscular. Se ha objetivado un enlentecimiento en la captación de oxígeno en la fase II de consumo de oxígeno cuando la sangre desaturada vuelve desde los músculos al pulmón, bien por alteración en la entrega de oxígeno o por factores musculares periféricos⁸⁵.

También se ha relacionado la tolerancia al esfuerzo con el genotipo⁸⁶ siendo inferior en las mutaciones clase I y clase II.

Es probable, por tanto, que el principal factor limitante al ejercicio de los pacientes con fibrosis quística sean los trastornos de la mecánica ventilatoria caracterizados por una reducida reserva ventilatoria^{87,88} pero también influyen otros factores nutricionales, genéticos y musculares. La valoración de la tolerancia al esfuerzo es un parámetro muy útil para conocer la capacidad funcional de estos enfermos, por lo que se aconseja que se incorpore como valoración periódica en los controles anuales ya que sirve como predictor de evolución y supervivencia.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A. HIPÓTESIS

1. *Conceptual*

La menor tolerancia al ejercicio de los niños con fibrosis quística viene determinada esencialmente por la limitación ventilatoria que origina la enfermedad.

2. *Operativa*

En niños con fibrosis quística, el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) se relaciona de forma independiente con los parámetros ventilatorios, directa o indirectamente relacionados con el grado de hiperinsuflación pulmonar.

3. *Hipótesis nula*

Los volúmenes pulmonares en reposo o ejercicio no son factores independientes relacionados con el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) de niños con fibrosis quística.

4. *Hipótesis alternativa*

Los volúmenes pulmonares en reposo o ejercicio son factores independientes relacionados con el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) de niños con fibrosis quística.

B. OBJETIVOS

1. *Objetivos principales*

- a. Definir el consumo de oxígeno pico y los parámetros respiratorios, cardiocirculatorios y metabólicos relacionados con la tolerancia al ejercicio en pacientes pediátricos con fibrosis quística, con respecto a sujetos sanos.
- b. Seleccionar los determinantes clínicos, nutricionales, funcionales, inflamatorios y de estrés oxidativo del consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) en la fibrosis quística.

2. *Objetivos secundarios*

- a. Relacionar la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos con el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) en niños con fibrosis quística.
- b. Estimar el porcentaje de niños con fibrosis quística que desarrollan hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio.
- c. Comparar los parámetros clínicos, nutricionales, funcionales, inflamatorios y de estrés oxidativo de niños con fibrosis quística, en función del desarrollo o no de hiperinsuflación dinámica.

- d. Identificar las relaciones entre variables clínicas, nutricionales, funcionales, inflamatorias, de estrés oxidativo y la prueba de la caminata de seis minutos.
- e. Discriminar los principales contribuyentes a la respuesta respiratoria y cardiovascular al ejercicio en niños con fibrosis quística.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III. PACIENTES Y MÉTODOS

A. METODOLOGÍA

1. *Sujetos del estudio*

Pacientes consecutivos diagnosticados de Fibrosis Quística atendidos en Consulta de Neumología Infantil del Hospital Universitario La Paz, de acuerdo a los siguientes criterios:

2. *Criterios de inclusión*

Edad de 12-18 años.

Diagnóstico de fibrosis quística establecido hace más de un año.

Consentimiento informado del paciente y padres/tutores.

3. *Criterios de exclusión*

Agudización respiratoria en las cuatro semanas previas.

Tratamiento con antibióticos orales o intravenosos en las tres semanas previas.

Cualquier cambio en su tratamiento en el mes previo.

Cualquier trastorno locomotor o neuromuscular que, a juicio de los investigadores, limite la realización de ejercicio.

Incapacidad para otorgar su consentimiento informado o para comprender los procedimientos del estudio.

4. Criterios de retirada del estudio

Falta de cumplimiento de las exploraciones.

Agudización o cualquier cambio de tratamiento durante el periodo del estudio.

Retirada del consentimiento.

Como grupo control, se seleccionaron voluntarios sanos de 12 a 18 años. Dichos niños se consideraron sanos si tenían una historia clínica y exploración física normales y no presentaban alteraciones en la radiología de tórax, analítica convencional ni electrocardiograma.

B. DISEÑO

1. Estudio prospectivo transversal

Una vez firmado el consentimiento informado, se recogieron las características clínicas de los pacientes en la sección de Neumología Infantil.

Posteriormente, se remitieron a la unidad de Nutrición Infantil para realizar estudio nutricional (calorimetría basal, somatometría y bioimpedancia). Aprovechando uno de los controles analíticos realizados de forma habitual, se añadió la determinación de marcadores inflamatorios.

Después, acudieron al Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Servicio de Neumología del Hospital General para realizar estudio de la

función respiratoria en reposo, determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico recogida del aire exhalado condensado, prueba de la caminata de seis minutos y una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo.

Se obtuvo la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (ANEXO).

2. *Estimación del tamaño muestral*

En un estudio piloto de nuestro grupo, se obtuvo un consumo de oxígeno pico en niños y adolescentes de 14-18 años de $43,1 \pm 7,2$ ml/min/Kg. Se estimó el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia considerada clínicamente relevante (9,5 ml/min/Kg) con un error alfa de 0,05, un error beta de 0,10 y una tasa de pérdidas del 10%. Con estos criterios, se requieren 12 pacientes en cada grupo para poder comparar la tolerancia al ejercicio.

Dado que en el mismo estudio piloto se halló un coeficiente de correlación de 0,681 entre el consumo de oxígeno pico y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), se determinó que para establecer un análisis de correlación entre dichos parámetros en el grupo de enfermos con fibrosis quística, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,10, se precisan 18 pacientes en el grupo de fibrosis quística.

C. PROCEDIMIENTOS

1. *Valoración clínica*

- ❖ Genotipo.
- ❖ Edad de diagnóstico.
- ❖ Afectación clínica: pulmonar, digestiva, hepática, diabetes u otra enfermedad relevante.
- ❖ Complicaciones previas: aspergillosis broncopulmonar alérgica, neumotórax, hemoptisis.
- ❖ Colonización habitual: *S aureus* meticilin-sensible, *Pseudomonas aeruginosa*, *H Influenzae*, *S maltophilia*, *B. cepacea*, *Acromobacter*, *S aureus* *meticilin-resistente*, micobacterias, hongos.
- ❖ Tratamiento: Broncodilatadores, corticoides inhalados, DNAsa, antibióticos inhalados (colimicina, tobramicina), corticoides orales, azitromicina continua, enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos o suplementos dietéticos.
- ❖ Número de exacerbaciones en el año previo.
- ❖ Número de tratamientos intravenosos por infecciones en el año previo.

2. *Estudio Nutricional*

❖ **Antropometría**

- Peso: Báscula digital Seca ® Variabilidad $\pm 0,1$ gr.
- Talla: Estadiómetro Holtain homologado. Variabilidad $\pm 0,1$ mm.
- IMC = peso(Kg)/ talla ²(cm).
- Índice de Waterlo (IW) = Peso / Peso ideal para la talla.
- Perímetros: Brazo, muslo, cintura y cadera.
- Pliegues cutáneos: Tríceps, bíceps, escapular, iliaco.
- Toda la antropometría se valorará utilizando las tablas españolas del Profesor Hernández (Fundación Orbegoza)⁸⁹.

❖ **Ingesta proteica**

Se realiza encuesta dietética de 7 días de duración. Para la calibración se utilizará la tabla de composición de alimentos de Mataix cuando la dieta esté diversificada.

❖ **Ingesta calórica**

❖ **Gasto energético en reposo (GER)**

Mediante calorimetría indirecta. Tiempo de ayuno mínimo de 8 horas máximo de 12 horas. Temperatura ambiente de 24–26 grados.

❖ **Gasto energético basal (GEB)**

En todos los momentos. Mediante fórmula de Schofield⁹⁰

$$V: \text{GEB} = 0,0007 + 0,349T - 2,584$$

$$M: \text{GEB} = 0,0068 + 4,281T - 1,730$$

❖ **Masa corporal grasa (MCG)**

Antropometría Las mediciones serán realizadas por el mismo explorador. Se medirá peso, talla, perímetro cefálico del brazo y del muslo. Pliegues cutáneos del tríceps, bíceps, subescapular e iliaco. Se utilizarán las fórmulas de Siri⁹¹, empleando la densidad calculada por la fórmula de Durnin⁹².

Durnin: Densidad corporal: c-c (log Σ suma de 4 pliegues)

Siri: $MCG = (4,95 / D) - 4,5$

Normalidad: Patrón de normalidad de Fomon

Bioimpedancia: $MCG_{bia} = \text{Peso} - MCM$

❖ **Masa Corporal magra (MCM):** $\text{Peso} - MCG$.

❖ **Bioimpedancia** medida con bioimpedanciómetro mono frecuencia RJL SYSTEM. Utilizando la fórmula de Fjeld:

$MCM_{bia} = 0,93 T^2 R - 1,23$

Patrón de Normalidad de Fomon

❖ **Determinaciones electrolíticas:** Autoanalizador Beckman e Hitachi.

❖ Variables nutricionales

- Variable principal: Índice de Masa Corporal (IMC)

$$\text{Índice de masa corporal (IMC)} = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2(\text{m})$$

- Otras variables

<u>Nombre</u>	<u>Tipo(*)</u>	<u>Unidad de medida</u>
Peso	Independiente	Kg score Z
Talla	Independiente	cm y score Z
Índice de Waterloo	Dependiente	% de la normalidad
Perímetros	Independiente	cm y score Z
Pliegues cutáneos	Independiente	mm y store Z
Ingesta proteica	Independiente	gr/Kg/día
Ingesta calórica	Independiente	Kcal/Kg/día
GER	Independiente	cal/Kg/día
GEB	Dependiente	Kcal/Kg/día
<i>Masa corporal grasa:</i>		
(MCG somatometría)	Dependiente	% Peso corporal
(MCG bia)	Dependiente	% Peso corporal
<i>Masa corporal magra:</i>		
(MCG somatometría)	Dependiente	% Peso corporal
(MCG bia)	Dependiente	% Peso corporal

(*) Independiente: medida directa, dependiente: calculada

3. *Valoración funcional respiratoria*

a. Obtención del condensado del aire exhalado

Para la recogida de una muestra de condensado del aire exhalado (CAE) se utilizó un equipo EcoScreen (Jaeger, Wüzburg, Alemania) controlando el régimen ventilatorio mediante un neumotacógrafo (EcoVent, Jaeger).

Se le solicitó a cada paciente que respirase, cómodamente sentado y con una pinza nasal, a través de una boquilla (**Figura 7**). Cuando se alcanzó una ventilación acumulada de 200 litros o el tiempo de respiración superó los 15 minutos, se dio por finalizado el procedimiento. Cada muestra de condensado del aire exhalado se fraccionó en tres alícuotas y se almacenaron en un congelador a -80°C .

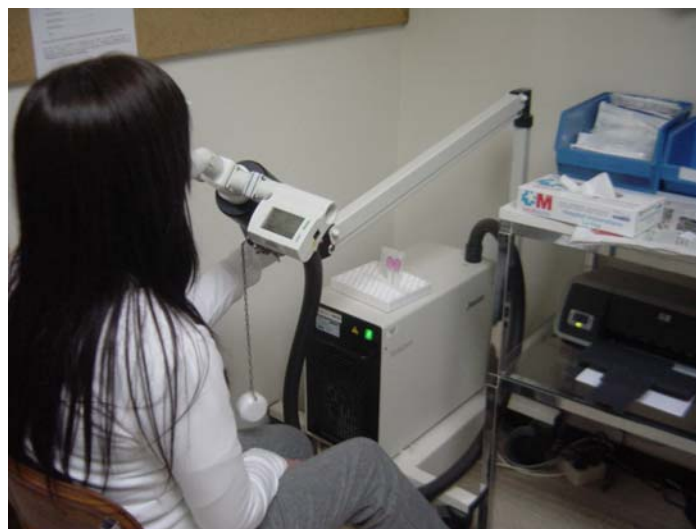


Figura 7. Obtención del condensado aire exhalado

b. Análisis de citoquinas y factores de crecimiento

Las concentraciones de citoquinas y los factores de crecimiento en plasma y en el condensado del aire exhalado fueron determinadas mediante el *biochip array Evidence Investigator* (RANDOX Laboratories Ltd., Crumlin, Reino Unido), que realiza simultáneamente múltiples análisis en una sola muestra. Este *biochip* es un dispositivo en estado sólido que contiene unas regiones discretas y ordenadas de anticuerpos específicos e inmovilizados de diferentes citocinas y factores de crecimiento.

Las muestras que contienen los analitos o moléculas dianas se incuban después de ponerlas en contacto con el biochip. Se eliminan por lavado las moléculas que no han reaccionado. Luego los analitos capturados interaccionan con una mezcla de anticuerpos de detección marcados con fluoróforos uniéndose a ellos por epítopos diferentes. La detección de la señal del complejo formado, se realiza después de eliminar por lavados los anticuerpos de detección que no han reaccionado. La imagen de la superficie del microarray se obtiene por escaneado digital, el proceso consiste en barrer la superficie emitida por los fluoróforos, como respuesta a la excitación del láser y se traduce en intensidad píxel. Finalmente, se correlacionan las intensidades de la señal con las cantidades de las moléculas dianas presentes en la muestra. El rendimiento es muy superior a las técnicas clásicas (ELISA).

Los biomarcadores determinados mediante este *biochip* fueron interleucina (IL)-1 α (sensibilidad: 0,19 pg/ml), IL-1 β (0,26 pg/ml), IL-2 (0,90 pg/ml), IL-4 (2,12 pg/mL), IL-6 (0,12 pg/mL), IL-8 (0,36 pg/mL), IL-10 (0,37 pg/ml), factor de necrosis tumoral (TNF)- α (0,59 pg/ml), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (1,53 pg/ml), proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 (0,66 pg/ml), interferón (IFN)- γ (0,44 pg/ml) y factor de crecimiento epitelial (EGF) (1,04 pg/ml). Los coeficientes de variabilidad intraensayo fluctuaron entre 1,8-10,8% y los interensayo entre 7,8-13,1%.

c. Espirometría

Para su realización, se empleó un equipo MasterScreen Pneumo, versión 4.2 (Jaeger, Würzburg, Alemania). Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁹³, por la "American Thoracic Society" (ATS)⁹⁴ y por la "European Respiratory Society" (ERS)⁹⁵. Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada fue el recomendado por el consenso ATS/ERS⁹⁶. Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (**Figura 8**).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS⁹⁴ (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por Rosenthal et al., para niños de 4 a 19 años⁹⁷.

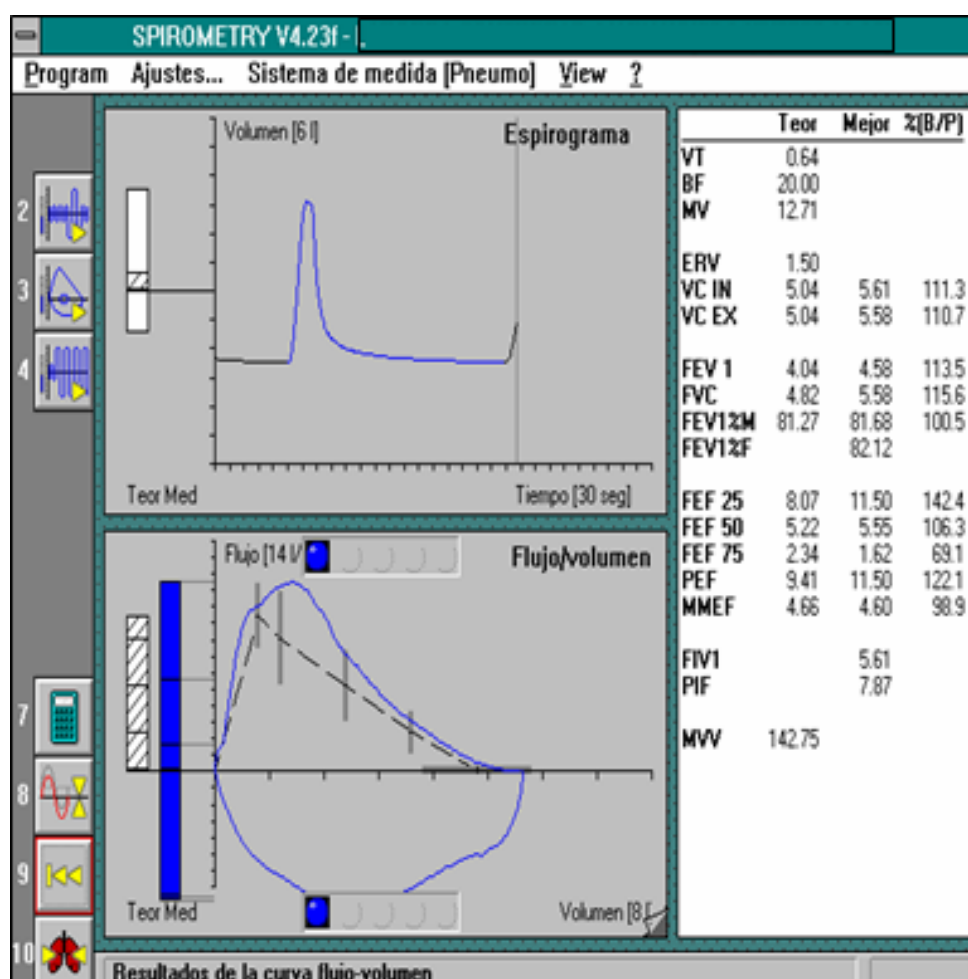


Figura 8. Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada

d. Pletismografía

Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0, de Jaeger. Se trata de un pletismógrafo de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la "*European Respiratory Society*" (ERS)⁹⁵. El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros.

Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada sujeto con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones de la ERS⁹⁵. Se instaba a los pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 seg.⁹⁸. Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC)⁹⁹.

Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS⁹⁵ y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por Rosenthal et al¹⁰⁰ para el rango de edad de la muestra del estudio.

e. Capacidad de difusión de monóxido de carbono

La determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se realizó mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0 de Jaeger, por la técnica de respiración única ("*single-breath*"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a las recomendaciones de la ERS¹⁰¹. La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

La DLCO fue expresada en mmol/min/kPa. Los valores de referencia fueron los propuestos por Rosenthal et al¹⁰⁰.

f. Presión inspiratoria máxima estática en boca y reserva funcional muscular

Para el estudio de la fuerza y reserva funcional de los músculos inspiratorios, se utilizó un programa específico del equipo MasterLab body 6.0 (Jaeger). Con el paciente sentado y con una pinza nasal, se le pidió que respirase tranquilamente a través de una boquilla. Se determinó el patrón respiratorio promediando los valores de volumen corriente (V_T), tiempo inspiratorio (t_i) y tiempo total (t_{TOT}) cada tres ciclos respiratorios¹⁰². Cuando el registro del patrón respiratorio se estabilizó, con una variación menor del 10%, el equipo realizó oclusiones aleatorias de la vía aérea, sin el conocimiento del sujeto. Se registró la presión inspiratoria a los 100 mseg del inicio de la inspiración ocluida ($P_{0,1}$). Dichas medias se repitieron hasta obtener un mínimo de cinco registros

reproducibles (variabilidad < 10%) y se registró la media de todas las determinaciones reproducibles¹⁰².

La presión inspiratoria máxima estática en boca (PImax) fue determinada al final de una espiración máxima. En situación de volumen residual, se ocluye la vía aérea y se le solicitó a los pacientes que realizasen un esfuerzo inspiratorio máximo, sostenido durante tres segundos, y se registró la presión alcanzada tras el primer segundo¹⁰³. Se efectuaron un mínimo de seis maniobras técnicamente correctas, requiriéndose que tres de ellas no variasen en más de un 5%, descansando un mínimo de un minuto entre cada determinación. El mayor valor obtenido de PImax fue seleccionado y se utilizaron los valores de referencia de Morales et al¹⁰⁴ para población caucásica mediterránea.

El índice tensión-tiempo de los músculos inspiratorios (TTmus) se calculó según la siguiente expresión, previamente validada por nuestro grupo¹⁰²:

$$TTmus = ((5 \cdot P_{0,1} \cdot t_i) / PImax) \cdot (t_i / t_{TOT})$$

g. Prueba de la caminata de seis minutos

La prueba de la caminata se realizó por duplicado en un pasillo de 44,4 metros, siguiendo las indicaciones de la *American Thoracic Society*⁶⁶. Antes de la prueba, los sujetos del estudio fueron estimulados para caminar lo más rápido posible, con la siguiente expresión estándar: “El objetivo de esta prueba es caminar lo más posible en seis minutos”. Durante la prueba, los pacientes fueron animados cada minuto con las siguientes frases estándar “Buen trabajo”

y “Lo estás haciendo muy bien”. Además, eran informados del número de minutos que quedaban para finalizar la caminata. Si era necesario, se les permitía disminuir el ritmo de la marcha, pararse o descansar, aunque no se paraba el cronómetro y se les solicitaba que reiniciasen la caminata cuando se encontrasen mejor.

La saturación de oxihemoglobina se registró de forma continua durante la prueba con un pulsioxímetro digital Pulsox-3 (Konica Minolta, Osaka, Japón). Los criterios para interrumpir la prueba fueron dolor torácico, disnea intolerable, calambres en piernas, agotamiento, diaforesis muy acusada o palidez. Según la normativa ATS, no se estableció un criterio de parada por la saturación de oxihemoglobina o por la frecuencia cardíaca.

Para el análisis, se consideraron los valores obtenidos en la segunda caminata. Se recogió la distancia caminada, la saturación de oxihemoglobina inicial y la mínima, así como la puntuación de la disnea mediante la escala de Borg al inicio y al final de la caminata¹⁰⁵. Por último, se determinó el incremento de la disnea por cada 100 metros caminados (Δ Borg/100 m).

h. Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo con análisis de la curva flujo-volumen

❖ Equipo

- Bicicleta ergométrica, Ergobex (Bexen, Madrid España).
- Pulsioxímetro Oscar II (Datex, Helsinki, Finlandia).

- Esfigmomanómetro Hem-703C (Omron, Osaka, Japón).
- Equipo integrado de análisis de gases espirados, neumotacógrafo y electrocardiograma de 12 canales OxyconAlpha (Jaeger).
- Bala de calibración 5% CO₂ y balance de nitrógeno (Carbueros Metálicos, Madrid, España).
- Equipo de resucitación cardiopulmonar con carro de parada convencional y desfibrilador.

❖ **Procedimiento**

Se realizó según las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes^{63,64}. Se les explicó a los sujetos del estudio las características del procedimiento y del equipo utilizado. Se les informó sobre los objetivos y riesgos inherentes a la prueba y se les proporcionaron instrucciones sobre cómo comunicarse con el personal y sobre los motivos de interrupción del ejercicio. A aquellos sujetos que no estaban familiarizados con las bicicletas ergométricas, se les permitió practicar libremente antes del inicio de la prueba hasta que se sintiesen confortables con el ergómetro. La altura del sillín de la bicicleta se ajustó a las características antropométricas de cada sujeto.

Los electrodos del electrocardiograma y el manguito del esfigmomanómetro fueron colocados de forma cuidadosa y se ajustó la mascarilla facial de forma que el paciente se sintiese cómodo y no se detectasen fugas.

La prueba de ejercicio cardio-respiratorio se realizó según un protocolo incremental, con una fase inicial de reposo de dos minutos, un minuto de ejercicio sin carga, seguido por incrementos progresivos de 15 watios/minuto hasta el límite de tolerancia y una fase de recuperación de dos minutos. Los pacientes fueron estimulados a efectuar un esfuerzo regular a una cadencia de 60 ciclos/min y a prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas. En la fase de recuperación, se solicitaba a los pacientes que mantuviesen el pedaleo sin carga para evitar una hipotensión post-ejercicio. Después de retirada la mascarilla, se preguntó a cada sujeto por los síntomas (tipo e intensidad) que determinaron la interrupción del ejercicio.

A lo largo de la prueba se midió, respiración a respiración, la fracción de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire espirado (F_{EO_2} y F_{ECO_2} , respectivamente), la carga de trabajo (W) y la ventilación minuto ($V'E$), con sus componentes (frecuencia respiratoria [f] y volumen corriente [V_T]) **(Figura 9)**^{106,107}. La frecuencia cardiaca (HR) y la saturación de oxihemoglobina (SpO_2) fueron obtenidas de los registros continuos del electrocardiograma y de la pulsioximetría digital. La medida de la PA sistémica fue activada manualmente a intervalos de 1-2 minutos.

Se consideraron criterios para interrumpir la prueba la presencia de síntomas, como dolor precordial agudo, palidez súbita, falta de coordinación, confusión mental o disnea grave, o signos, como: 1) depresión del segmento ST superior a 1 mV; 2) inversión de la onda T; 3) extrasístoles ventriculares polimórficos o muy frecuentes ($> 6 \text{ min}^{-1}$); 4) taquicardia ventricular;

5) descenso brusco de la PA sistémica, a cifras inferiores a las de reposo o 20 mmHg en relación a la medición previa durante el ejercicio, y 6) desarrollo de hipertensión durante la prueba, presión sistólica superior a 250 mmHg o presión diastólica superior a 130 mmHg⁶⁴

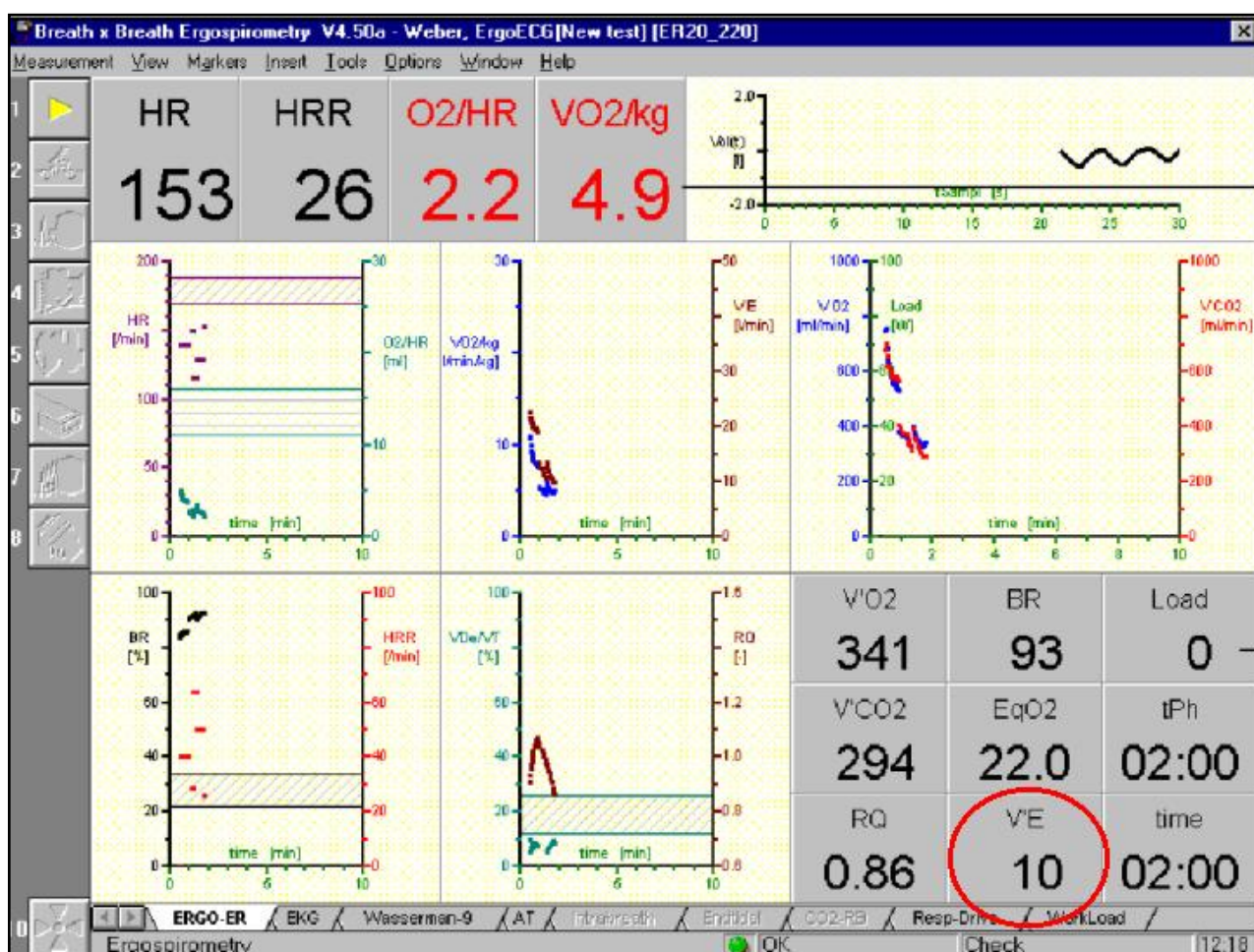


Figura 9. Ejemplo del registro de las variables respiratorias y cardiacas durante una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo. El círculo rojo señala la ventilación minuto (V'E)

❖ **Variables calculadas**^{64, 108}

El consumo de oxígeno ($V'O_2$, en ml/min) fue determinado como la diferencia de flujo de O_2 entre el gas inspirado y espirado, expresado en L/min (en condiciones STPD).

$$V''O_2 = V'E \cdot [(1 - F_{EO_2} - F_{ECO_2}) \cdot 0,265] - F_{EO_2}$$

Donde $V'E$ es la ventilación minuto y F_{EO_2} y F_{ECO_2} son las concentraciones parciales de O_2 y CO_2 espirados.

En ausencia de dióxido de carbono inspirado, se consideró a la producción de CO_2 ($V'CO_2$, en ml/min) como el flujo de dióxido de carbono exhalado desde el organismo a la atmósfera, expresado en condiciones STPD. El valor de la producción de CO_2 se halló calculando el volumen total de CO_2 exhalado en un período de tiempo.

$$V'CO_2 = F_{ECO_2} \cdot V'E$$

Donde F_{ECO_2} corresponde a la concentración parcial de CO_2 espirado.

El cociente de intercambio respiratorio (RER, sin unidades) correspondió al cociente entre la eliminación pulmonar de CO_2 y la captura pulmonar de O_2 y el umbral anaeróbico (*"Anaerobic Threshold"* [AT], % $V'O_2$ máximo) se determinó por el método indirecto de la V-slope.

Se calcularon los equivalentes ventilatorios de oxígeno (EqO₂, sin unidades) y de CO₂ (EqCO₂, sin unidades) como los cocientes $V'E/V'O_2$ y $V'E/V'CO_2$, respectivamente.

La reserva ventilatoria (“Breathing reserve” [BR], en %) se definió como la diferencia entre la ventilación máxima teórica (estimada como ventilación voluntaria máxima [VVM]) y la ventilación minuto medida en ejercicio pico, expresada como porcentaje de VVM. Para su cálculo, se empleó la siguiente fórmula:

$$BR = ([VVM - V'E \text{ pico}] / VVM) \cdot 100$$

El espacio muerto del volumen corriente (V_D/V_T , en %), o porción de volumen corriente (V_T) ventilando un espacio muerto fisiológico (V_D), se calculó como el cociente de la diferencia entre la presión *end-tidal* de CO₂ ($P_{ET}CO_2$) y el PCO₂ expirado mixto (P_{ECO_2}).

$$V_D/V_T = ([P_{ET}CO_2 - P_{ECO_2}] / P_{ET}CO_2) \cdot 100$$

La reserva cardiaca (HRR, %) correspondió a la relación entre la diferencia de la frecuencia cardiaca teórica más alta medida a ejercicio máximo y el pico de frecuencia cardiaca máxima medida en relación con la frecuencia cardiaca teórica durante el ejercicio máximo

$$HRR = ([\text{Máxima HR teórica} - \text{HR pico}] / \text{máxima HR teórica}) \cdot 100$$

El cociente entre el incremento de la frecuencia cardiaca (en min^{-1}) y el incremento del consumo de oxígeno (en mL/min/Kg) se definió como pendiente de la respuesta cardiovascular (HR slope, en $1/\text{mL/Kg}$). Por último, se determinó el pulso de O_2 (O_2/HR en mL), que corresponde al consumo de O_2 por ciclo cardiaco.

Todas las variables fueron analizadas en reposo y en esfuerzo pico o máximo. Como valores de referencia para la potencia máxima, consumo de oxígeno máximo, ventilación máxima y frecuencia cardiaca máxima se utilizaron los de Jones et al¹⁰⁹.

En reposo y cada dos minutos durante la realización de ejercicio, se realizó un registro de la curva flujo-volumen respirando a volumen corriente¹¹⁰, mediante el programa de análisis *intra-breath* del sistema OxyconAlpha (Jaeger) (**Figura 10**).

A partir de al menos cinco ciclos de flujo-volumen, se determinó el volumen corriente y la frecuencia respiratoria^{111,112}. También se registró el consumo de oxígeno ($\text{V}'\text{O}_2$) en el momento del análisis *intra-breath*.

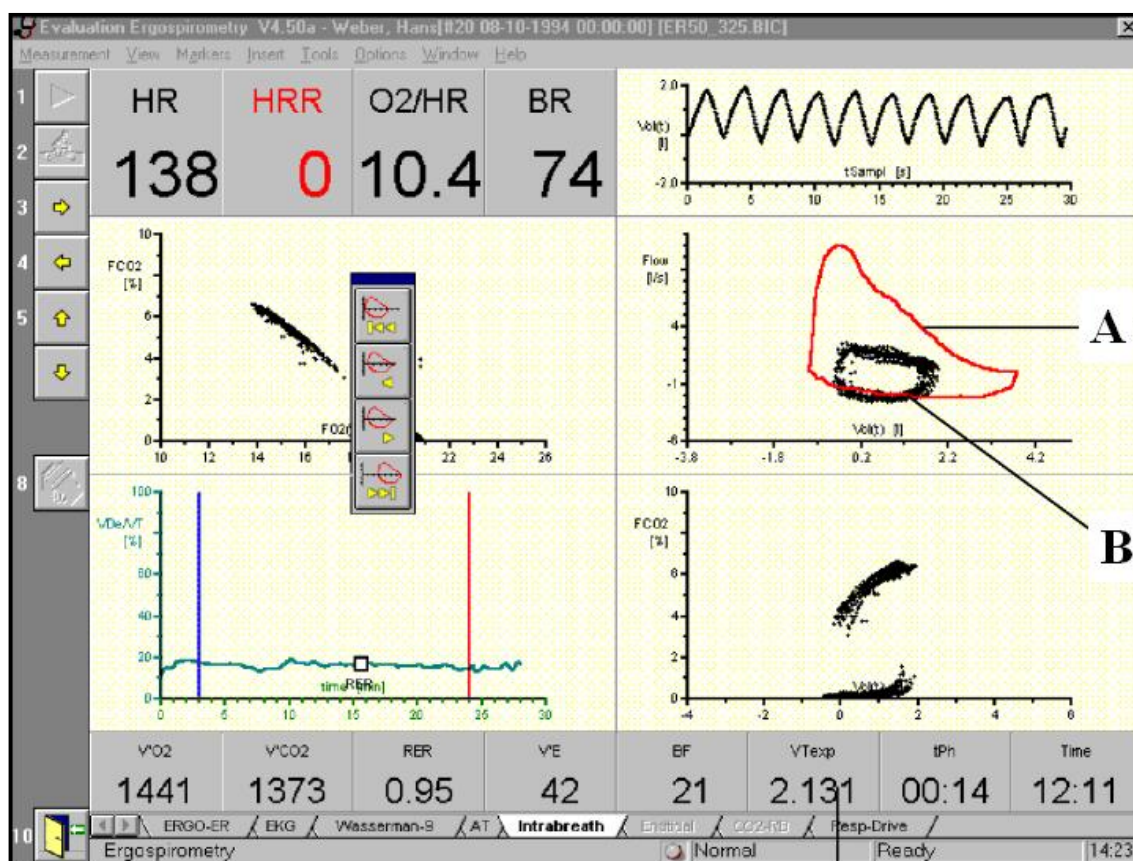


Figura 10. Análisis *intra-breath* durante el ejercicio. Se muestra la curva flujo-volumen forzada en reposo (A) y la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio (B)

Por último, se le pidió al sujeto que realizase una maniobra de capacidad inspiratoria por duplicado, con objeto de posicionar la curva flujo-volumen a volumen corriente sobre la curva flujo-volumen forzada y poder calcular el volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV)¹¹⁰ (**Figura 11**). Dicho volumen se expresó en valor absoluto y normalizado para la capacidad pulmonar total (TLC) de cada sujeto, medida por pletismografía¹¹³. También se determinó el volumen pulmonar tele-inspiratorio (EILV), sumando el volumen corriente al EELV¹¹⁰.

Para valorar el cambio en el EELV y en el EILV durante el ejercicio, se compararon los valores correspondientes a la máxima carga registrada con los de reposo. Se consideró que se había desarrollado hiperinsuflación dinámica cuando el EELV durante el ejercicio resultó superior al valor obtenido en reposo^{110,113}.

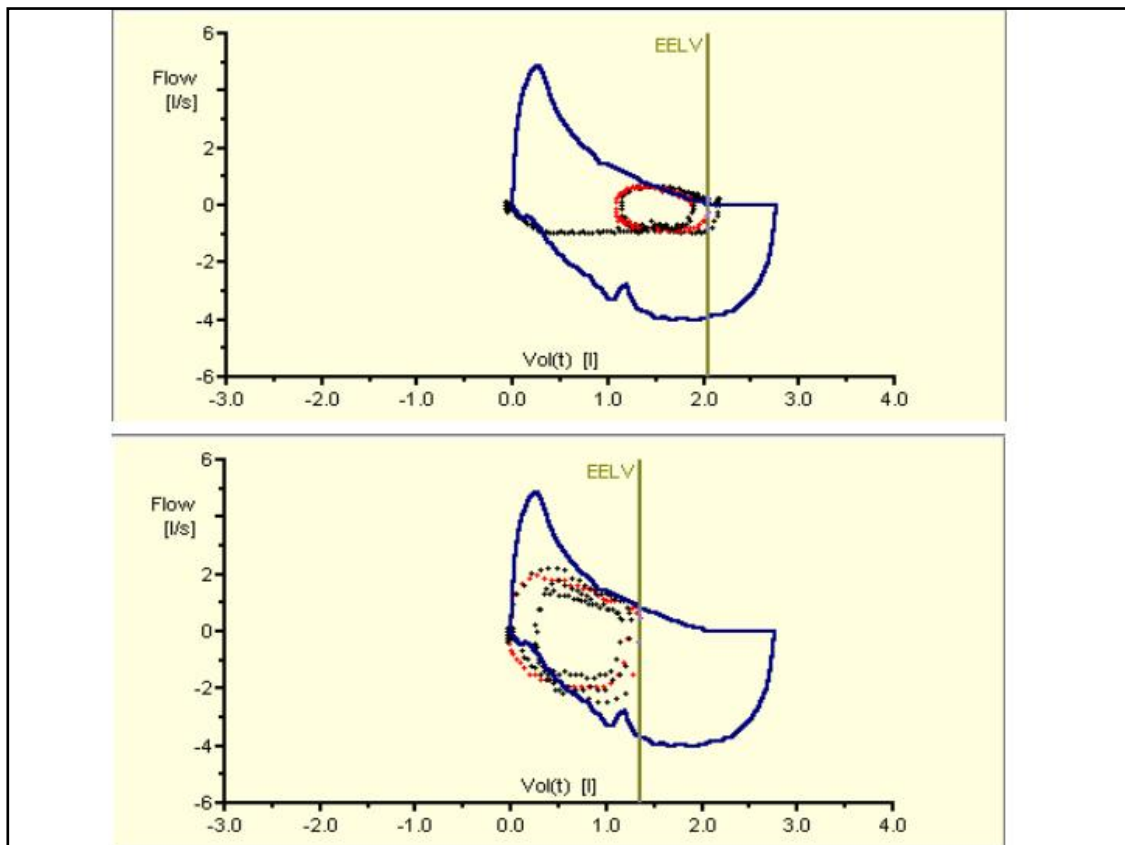


Figura 11. Ejemplo de la superposición de la curva flujo-volumen forzada con la curva flujo-volumen a volumen corriente para el cálculo del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) en reposo (panel superior) y durante el ejercicio (panel inferior)

4. *Análisis estadístico*

Se llevó a cabo mediante el programa “*Statistical Package for the Social Sciences*” versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos). Debido a que la mayoría de las variables analizadas no mostraban una distribución normal (prueba de Kolmogórov-Smirnov), los datos fueron expresados como mediana (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas y como porcentaje para las variables cualitativas. Para la representación gráfica de la distribución de variables cuantitativas entre grupos se utilizaron gráficos de cajas y barras. El límite superior de la caja representa el percentil 75, el inferior el 25 y la línea horizontal en el interior de la caja representa el percentil 50. Las barras verticales representan la distribución de valores que no están fuera de rango ni son extremos. Los valores fuera de rango (entre 1,5 y 3 veces el rango intercuartílico) y los extremos (más de 3 veces sobre el rango intercuartílico) se representan como círculos y asteriscos, respectivamente. Para la representación gráfica de los análisis de correlación se utilizaron gráficas de dispersión de puntos. En los análisis de regresión, a los gráficos de dispersión de puntos se le añadió la recta de regresión con sus intervalos de confianza al 95%.

La comparación de las variables cuantitativas entre grupos se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba de la chi-cuadrado.

La relación entre variables se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. Con el fin de identificar los determinantes independientes de algún parámetro del estudio, aquellas variables que mostraron una correlación significativa en el análisis bivalente o una diferencia significativa en el análisis univalente fueron introducidas en un modelo de regresión lineal múltiple escalonada hacia delante (“*stepwise*”).

Para todos los análisis realizados, se consideró significación estadística una p menor de 0,05¹⁴.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Según los criterios establecidos, fueron seleccionados 18 enfermos con fibrosis quística y 12 sujetos control. Como se muestra en la **Tabla 3**, ambos grupos resultaron homogéneos en distribución de género, edad, talla, peso y hábito tabáquico. No obstante, los jóvenes con fibrosis quística presentaban un índice de masa corporal menor que los voluntarios sanos.

Tabla 3. Descripción general de los grupos de estudio*

	Grupo fibrosis quística (n=18)	Grupo control (n=12)	p
Mujeres, %	27,8	25,0	0,604
Edad, años	16 (15-18)	15 (14-17)	0,518
Peso, Kg	55 (41-65)	61 (55-64)	0,285
Talla, m	1,67 (1,57-1,74)	1,66 (1,61-1,72)	0,917
IMC, Kg/m ²	19,6 (17,3-21,4)	21,6 (21,0-22,1)	0,010
ASC, m ²	1,65 (1,38-1,78)	1,69 (1,58-1,74)	0,391

* Los datos se muestran como porcentaje o mediana (rango intercuartílico). Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal, ASC=área de superficie corporal. Comparación de grupos mediante las pruebas de la chi-cuadrado y de Mann-Whitney.

Las características clínicas de los enfermos con fibrosis quística se muestran en las **Tablas 4-6**. La mutación más frecuente en el grupo del estudio

fue la $\Delta F508$, presentándose en forma homocigótica en cuatro pacientes y heterocigótica en otros 10 casos.

Tabla 4. Distribución genotipos de los pacientes con fibrosis quística

Genotipo	Número	Porcentaje
$\Delta F508/\Delta F508$	4	22,2
$\Delta F508/G542X$	2	11,1
$\Delta F508/W1282X$	1	5,6
$\Delta F508/621+1G>T$	1	5,6
$\Delta F508/R1162X$	1	5,6
$\Delta F508/R334W$	1	5,6
$\Delta F508/Q890$	1	5,6
$\Delta F508/1949\Delta 84$	1	5,6
$\Delta F508/\text{desconocida}$	1	5,6
$G542X/\text{desconocida}$	1	5,6
$W1282X/\Delta I507$	1	5,6
$2183AA>G/\text{desconocida}$	1	5,6
$\text{Desconocida}/\text{desconocida}$	1	5,6

En todos los casos, la fibrosis quística había sido diagnosticada en una edad muy temprana de la vida y la presencia de comorbilidad resultaba habitual, destacando sobre todo la insuficiencia pancreática y la insuficiencia hepática (**Tabla 5**). Los gérmenes detectados en esputo de forma mayoritaria fueron *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. La tasa de exacerbaciones durante el año previo fue de 4 (3-7), aunque muchos pacientes no requirieron ciclos de antibióticos intravenosos durante los 12 meses previos a la inclusión en el estudio.

Además de las enzimas pancreáticas y de los suplementos vitamínicos y dietéticos, los tratamientos más empleados fueron broncodilatadores, antibióticos inhalados, DNAsa y azitromicina continua. Sólo cinco de los 18 enfermos con fibrosis quística estaban siendo tratados con corticosteroides inhalados y exclusivamente uno los utilizaba por vía oral.

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con fibrosis quística*

Parámetro clínico	
Edad al diagnóstico, años	1 (1-2)
Comorbilidad	
Diabetes	2 (11 %)
Cirrosis	1 (6%)
Insuficiencia pancreática	17 (94%)
Insuficiencia hepática	6 (33%)
Neumotórax	0
ABPA	3 (17%)
Hemoptisis	0
Gérmenes en esputo	
<i>H influenzae</i>	5 (28%)
<i>S aureus meticilin-sensible</i>	14 (78%)
<i>S aureus meticilin-resistente</i>	0
<i>B cepacia</i>	1 (6%)
<i>P aeruginosa</i>	9 (50%)
<i>P aeruginosa panresistente</i>	0
<i>S maltophilia</i>	1 (6%)
<i>Acromobacter</i>	1 (6%)
<i>Proteus</i>	1 (6%)
<i>E cloacae</i>	1 (6%)
<i>Nocardia</i>	1 (6%)
Micobacterias	0
Hongos	2 (11%)
Exacerbaciones en el año previo	4 (3-7)
Tratamientos infecciones el año previo	4 (3-6)
Pautas intravenosas durante el año previo	0 (0-1)
Tratamiento habitual	
Broncodilatadores	12 (67%)
Corticoides inhalados	5 (28%)
DNAse	9 (50%)
Antibióticos inhalados	12 (67%)
Corticoides orales	1 (6%)
Azitromicina continua	9 (50%)
Enzimas pancreáticas	17 (94%)
Suplementos vitamínicos	17 (94%)
Suplementos dietéticos	10 (63%)

* Los valores se presentan como número (frecuencia) o mediana (rango intercuartílico)

En la **Tabla 6**, se presentan los datos correspondientes al análisis del estado nutricional de los enfermos estudiados con fibrosis quística. La

interpretación del mismo es relativamente concordante para los diversos criterios de valoración. En función del índice de masa corporal, cuatro pacientes tendrían bajo peso ($18,5\text{-}20\text{ Kg/m}^2$) y seis desnutrición, que sería leve en dos casos ($17\text{-}18,4\text{ Kg/m}^2$) y grave en cuatro ($<16\text{ Kg/m}^2$). Con respecto al porcentaje del peso ideal, cinco pacientes presentaban desnutrición grado I (76-90% peso ideal) y según el índice de masa libre de grasa, siete pacientes eran considerados como malnutridos ($\text{FFMI} \leq 16\text{ Kg/m}^2$).

Tabla 6. Valoración del estado nutricional de los pacientes con fibrosis quística*

<i>Variable</i>	
IMC, Kg/m^2	19,6 (17,3-21,4)
Peso ideal, %	99,5 (85,8-106,4)
Masa magra, Kg	50,5 (38,0-54,3)
Masa magra, %	91,40 (85,52-102,80)
FFMI, Kg/m^2	16,4 (15,0-18,9)
BCM Kg, % masa magra	54 (50-57)
V'O_2 basal, ml/min	259 (219-299)
RQ	0,89 (0,85-0,97)
Oxid HC, kcal	1021 (745-1426)
Oxid HC, g	255 (186-361)
Oxid HC, %	58 (45-87)
Oxid G, Kcal	511,8 (4,8-905,6)
Oxid G, g	54,1 (0,5-95,8)
Oxid G, %	30,0 (0,1-42,7)
Oxid P, Kcal	264,6 (189,0-337,5)
Oxid P, g	56,7 (45,9-83,7)
Oxid P, %	14,0 (11,1-18,7)

* Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal, FFMI=índice de masa libre de grasa, BCM=masa celular corporal, V'O_2 =consumo de oxígeno, RQ=cociente respiratorio, Oxid HC= oxidación de Hidratos de carbono, Oxid G = oxidación de grasas Oxid P=oxidación de proteínas

B. COMPARACIÓN FUNCIÓN PULMONAR Y BIOMARCADORES INFLAMATORIOS ENTRE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA Y SUJETOS CONTROL

El grupo de enfermos con fibrosis quística mostraba unos volúmenes pulmonares dinámicos inferiores al grupo control, bien en valor absoluto o después de ajustarlos con respecto a los valores de referencia (**Tabla 7**). Mientras que ningún sujeto del grupo control mostraba un patrón espirométrico obstructivo, seis enfermos con fibrosis quística (33%) presentaban una alteración ventilatoria de tipo obstructivo ($p=0,025$).

Tabla 7. Comparación de los parámetros espirométricos entre los dos grupos del estudio*

	<i>Grupo fibrosis quística (n=18)</i>	<i>Grupo control (n=12)</i>	<i>p</i>
FVC, l	3,31 (2,33-4,82)	4,47 (3,76-4,91)	0,113
FVC, % pred.	85 (69-112)	109 (102-115)	0,012
FEV ₁ , l	2,20 (1,49-3,78)	3,61 (3,15-3,85)	0,059
FEV ₁ , % pred.	76 (51-98)	107 (99-115)	0,002
FEV ₁ /FVC	0,74 (0,64-0,79)	0,83 (0,78-0,85)	0,003
VC, l	3,27 (2,47-4,93)	4,78 (3,82-5,75)	0,022
FEV ₁ /VC	0,71 (0,61-0,78)	0,77 (0,63-0,93)	0,158
PEF, l/s	6,13 (4,81-8,56)	8,32 (6,94-10,25)	0,035
PEF, % pred.	91 (65-101)	122 (107-129)	0,001
FEF _{75%} , l/s	3,52 (2,05-7,16)	7,83 (7,01-8,60)	0,002
FEF _{50%} , l/s	2,25 (0,95-3,62)	5,00 (4,03-6,12)	0,001
FEF _{50%} , % pred.	56 (23-73)	122 (92-146)	<0,001
FEF _{25%} , l/s	0,65 (0,24-1,17)	1,96 (1,70-2,59)	0,001
FIV ₁ , l	3,03 (1,84-4,55)	3,89 (3,41-4,07)	0,285
IC, l	2,30 (1,83-3,32)	2,66 (2,16-3,29)	0,391

* Los datos se muestran como mediana (rango intercuartílico), Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada, FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo, VC=capacidad vital lenta, PEF=flujo espiratorio pico, FEF_{25%}, FEF_{50%} y FEF_{75%}=flujos instantáneos al 25%, 50% y 75% de la FVC, FIV₁=volumen inspiratorio forzado en el primer segundo, IC= capacidad inspiratoria. Comparación de grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

Los restantes parámetros de función pulmonar convencional en reposo, presentaban diversas alteraciones en la comparación de grupos fibrosis quística y control (**Tabla 8**). Así, los jóvenes enfermos mostraban una mayor resistencia de las vías aéreas, tanto en valor absoluto como en porcentaje de su valor de referencia. Aunque la capacidad pulmonar total (TLC) era similar en ambos grupos, los enfermos con fibrosis quística presentaban evidencia de hiperinsuflación estática, reflejada por valores más elevados de la capacidad residual funcional (FRC) y del cociente FRC/TLC así como por un cociente capacidad inspiratoria (IC)/TLC disminuido. En el mismo sentido, el incremento del volumen residual (RV) y de la relación RV/TLC hallado en los pacientes con fibrosis quística confirma la existencia de un grado más acusado de atrapamiento aéreo.

Con respecto a la evaluación de la función de los músculos respiratorios, se evidencia que los niños con fibrosis quística muestran una menor fuerza de contracción de la musculatura inspiratoria por la reducción de la presión inspiratoria máxima estática en boca (P_Imax) (**Tabla 8**). También destaca la menor reserva funcional de los músculos respiratorios que presentan estos niños, aunque todos ellos se encuentran todavía lejos del umbral de riesgo de fatiga de los músculos inspiratorios (TT_{mus} > 0,20).

Por último, nuestros datos no muestran la existencia de diferencias entre los grupos en el intercambio gaseoso ni en los propios gases arteriales.

Tabla 8. Comparación de los volúmenes pulmonares estáticos, función de los músculos respiratorios, capacidad de difusión y gases arteriales entre los dos grupos del estudio*

	<i>Grupo fibrosis quística (n=18)</i>	<i>Grupo control (n=12)</i>	<i>p</i>
Raw, kPa.s/l	0,47 (0,30-0,71)	0,20 (0,17-0,25)	<0,001
Raw, % pred.	252 (176-363)	107 (77-139)	<0,001
TLC, l	6,11 (5,09-6,94)	5,67 (4,51-6,36)	0,215
TLC, % pred.	117 (107-130)	106 (104-118)	0,152
FRC, l	3,46 (3,13-4,07)	2,90 (2,53-3,18)	0,004
FRC, % pred.	126 (107-153)	109 (100-114)	0,017
RV, l	2,27 (1,78-3,39)	1,53 (1,15-1,74)	0,003
RV, % pred.	187 (131-230)	121 (100-136)	0,004
FRC/TLC, %	59,4 (51,3-67,3)	51,0 (49,2-53,4)	0,035
IC/TLC, %	40,6 (32,8-48,8)	49,0 (46,6-50,8)	0,035
RV/TLC, %	40,8 (28,5-53,5)	27,8 (24,3-29,2)	0,008
Plmax, kPa	10,02 (7,84-11,71)	13,03 (12,16-13,99)	<0,001
Plmax, % pred.	71 (63-80)	91 (86-100)	<0,001
P _{0,1} , kPa	0,36 (0,26-0,61)	0,22 (0,17-0,28)	0,003
V _T , l	0,96 (0,80-1,17)	0,69 (0,56-0,84)	0,006
t _i , s	1,17 (1,04-1,91)	1,37 (1,21-1,79)	0,241
t _{TOT} , s	2,92 (2,15-3,51)	3,03 (2,84-4,14)	0,174
V _T /t _i , l/s	0,75 (0,54-1,01)	0,47 (0,42-0,53)	0,001
t _i /t _{TOT}	0,46 (0,42-0,51)	0,44 (0,41-0,47)	0,347
TT _{mus}	0,10 (0,09-0,20)	0,06 (0,04-0,07)	<0,001
TLCO, mmol/min/kPa	10,81 (7,45-12,24)	9,47 (8,46-11,13)	0,983
TLCO, % pred.	104 (91-115)	109 (100-119)	0,419
TLCO/VA, mmol/min/kPa/l	1,98 (1,83-2,30)	2,05 (1,98-2,34)	0,444
TLCO/VA, % pred.	94 (87-109)	98 (95-113)	0,394
pH	7,44 (7,44-7,44)	7,41 (7,41-7,42)	0,200
PaO ₂ , mmHg	78,0 (78,0-78,0)	85,1 (81,3-92,4)	0,400
PaCO ₂ , mmHg	36,1 (36,1-36,1)	39,7 (38,0-40,2)	0,200

* Los datos se muestran como mediana (rango intercuartílico), Abreviaturas: Raw=resistencias de las vías aéreas, TLC=capacidad pulmonar total, FRC=capacidad residual funcional, RV=volumen residual, Plmax=presión inspiratoria máxima estática en boca, P_{0,1}=presión de oclusión en boca a los 100 msec. del inicio de la inspiración, V_T=volumen corriente, t_i=tiempo inspiratorio, t_{TOT}=tiempo total del ciclo respiratorio, V_T/t_i=flujo inspiratorio medio, TT_{mus}=índice tensión-tiempo de los músculos inspiratorios, TLCO=capacidad de difusión de monóxido de carbono, VA=volumen alveolar, PaO₂=presión parcial de oxígeno en sangre arterial, PaCO₂=presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial.
Comparación de grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

Con respecto a la situación inflamatoria a nivel sistémico, los biomarcadores analizados en sangre periférica muestran un patrón proinflamatorio caracterizado por una elevación significativa del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y de las interleucinas IL proinflamatorias 6 y 8, así como una disminución de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 (**Tabla 9**) (**Figuras 12-15**). A su vez, la caracterización del incremento del tono inflamatorio basal de nuestros enfermos resulta claramente más dependiente de las vías que afectan a la IL-6 e IL-8 que de las mediadas por la IL-4.

También resulta llamativo el incremento de los niveles séricos de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 y del factor de crecimiento epidérmico (EGF) detectado en el grupo con fibrosis quística (**Figuras 16 y 17**).

Tabla 9. Comparación de la composición corporal y de las concentraciones séricas de biomarcadores inflamatorios entre los dos grupos del estudio*

	Grupo fibrosis quística (n=18)	Grupo control (n=12)	p
IL-2, pg/ml	5,89 (3,23-6,39)	3,16 (1,97-4,75)	0,056
IL-4, pg/ml	3,70 (2,60-5,02)	4,78 (3,04-6,36)	0,347
IL-6, pg/ml	3,62 (1,72-7,79)	1,33 (1,12-1,93)	0,006
IL-8, pg/ml	16,54 (7,68-23,35)	3,16 (2,31-4,20)	<0,001
IL-10, pg/ml	1,12 (0,92-2,02)	2,29 (1,49-3,11)	0,030
VEGF, pg/ml	119,63 (63,08-218,49)	127,65 (89,65-174,34)	0,904
IFN- γ , pg/ml	1,65 (1,10-2,93)	1,34 (1,13-1,97)	0,780
TNF- α , pg/ml	3,20 (2,40-4,20)	1,37 (1,19-2,01)	<0,001
IL-1 α , pg/ml	0,61 (0,38-0,72)	0,80 (0,60-1,18)	0,076
IL-1 β , pg/ml	0,70 (0,59-1,23)	0,69 (0,50-1,03)	0,667
MCP-1, pg/ml	239,87 (173,84-290,04)	182,97 (98,64-204,36)	0,039
EGF, pg/ml	10,73 (4,44-21,0)	2,96 (1,75-6,78)	0,047

* Los datos se muestran como mediana (rango intercuartílico), Abreviaturas: IL=interleucina, VEGF=factor de crecimiento endotelial vascular, IFN=interferón, TNF=factor de necrosis tumoral, MCP=proteína quimiotáctica de los macrófagos, EGF=factor de crecimiento epidérmico. Comparación de grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

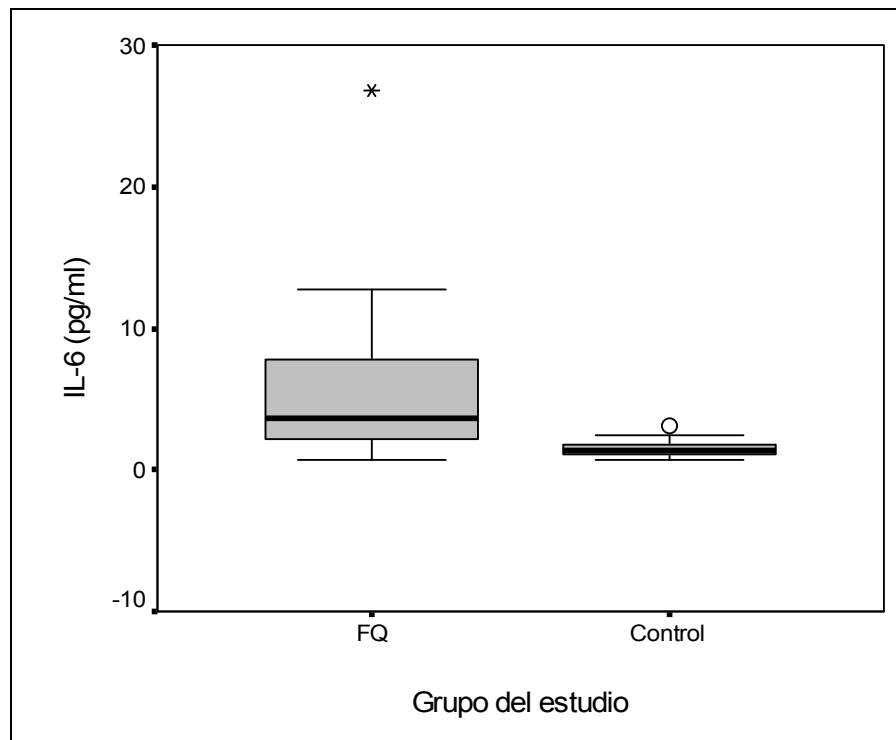


Figura 12. Distribución de la concentración sérica de interleucina-6 (IL-6) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,006$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

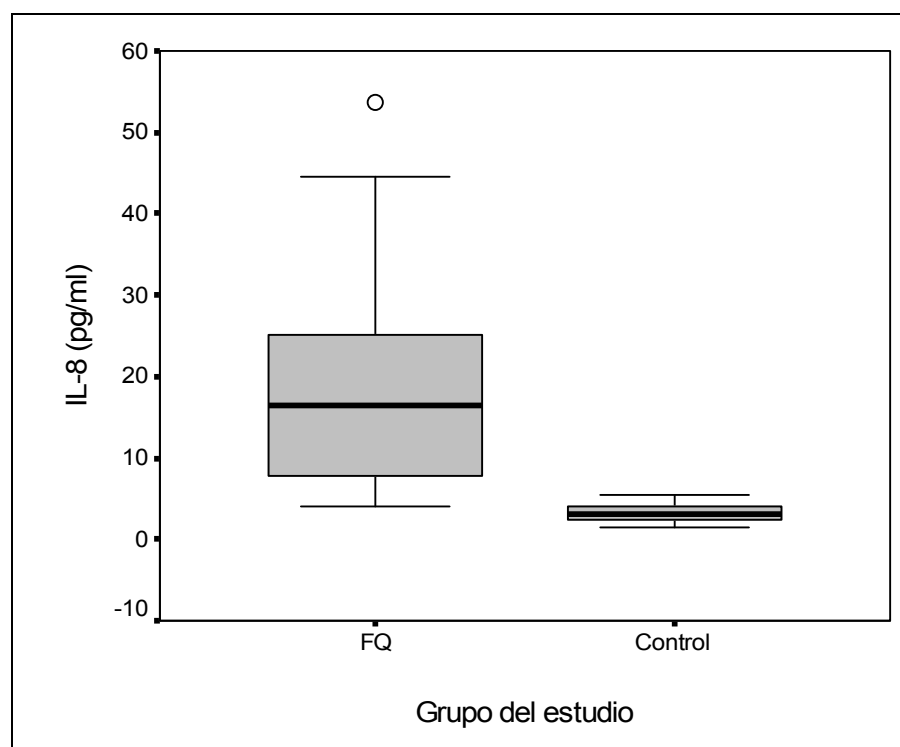


Figura 13 Distribución de la concentración sérica de interleucina-8 (IL-8) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p<0,001$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

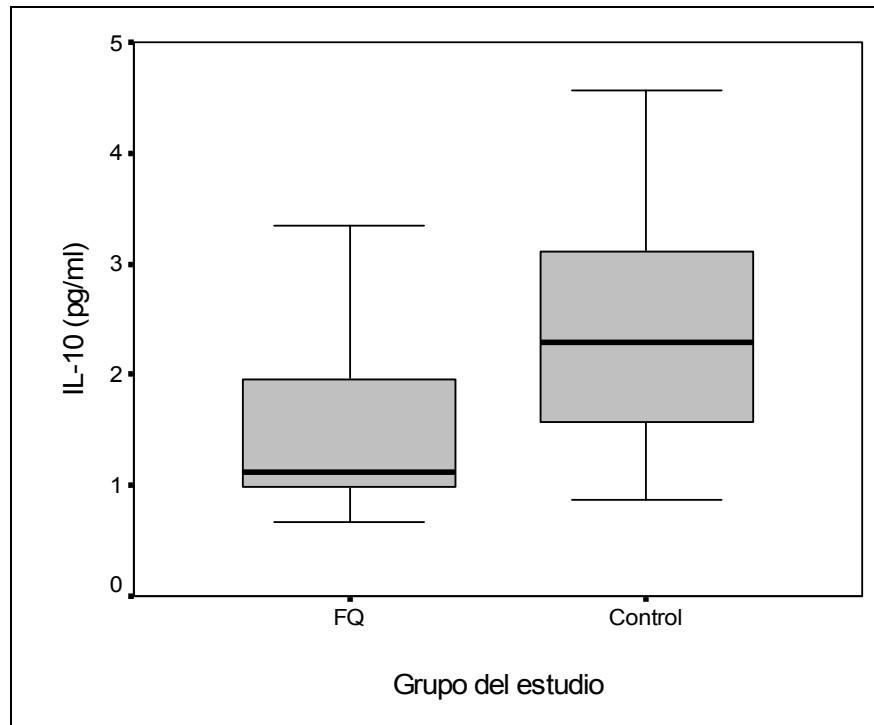


Figura 14. Distribución de la concentración sérica de interleucina-10 (IL-10) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,030$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

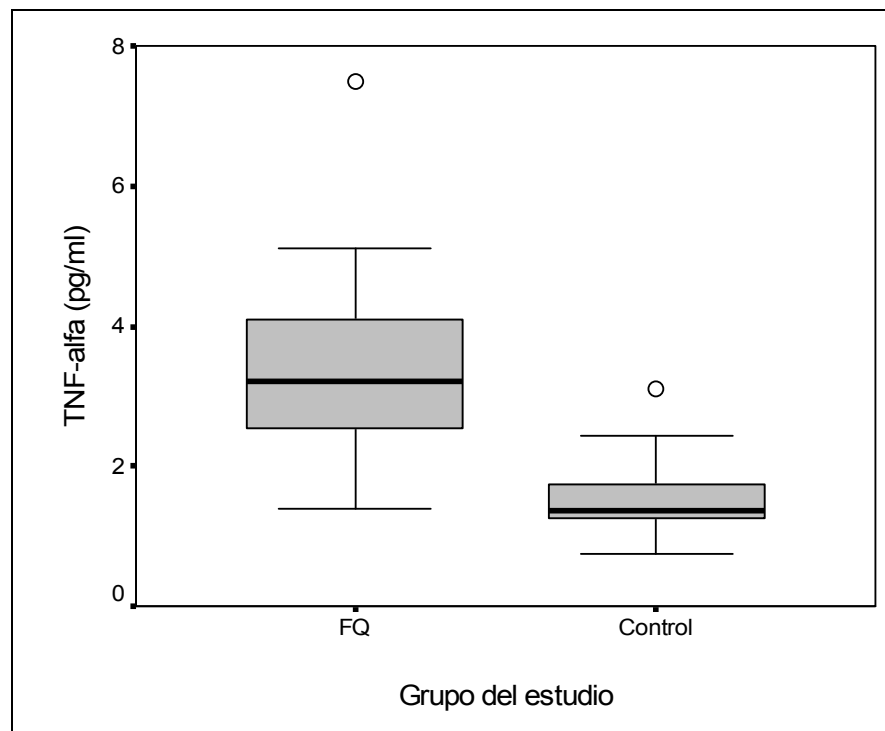


Figura 15. Distribución de la concentración sérica del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p<0,001$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

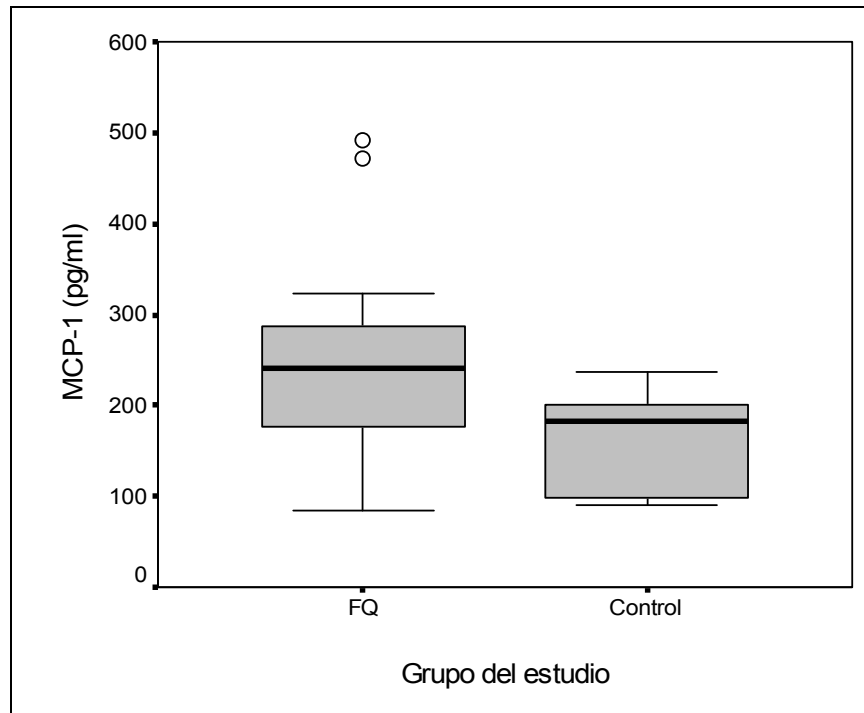


Figura 16. Distribución de la concentración sérica de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,039$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

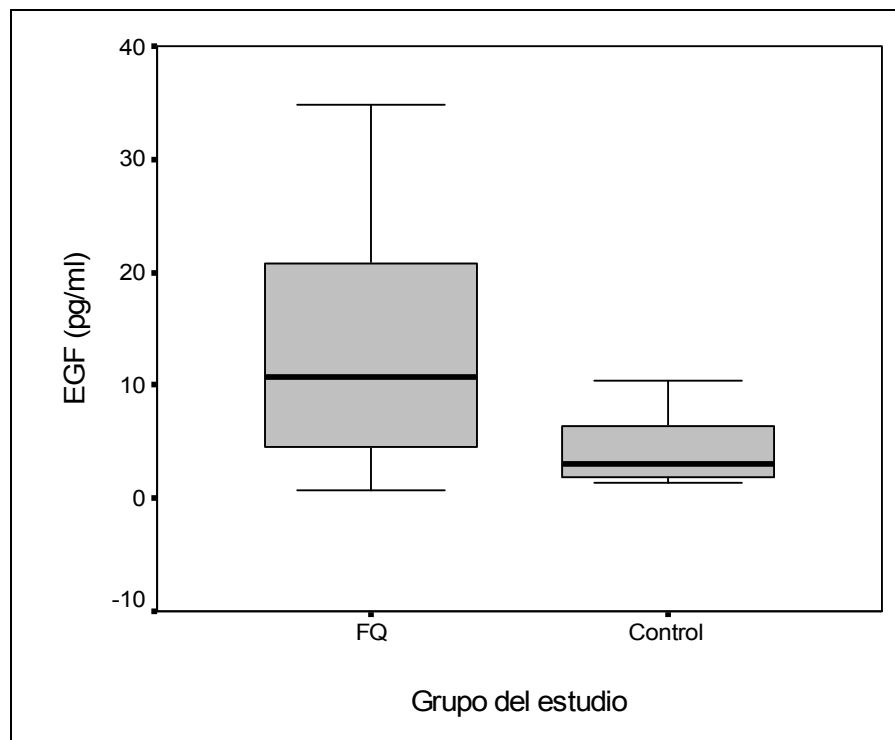


Figura 17. Distribución de la concentración sérica del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,047$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

La respuesta inflamatoria detectada a nivel sistémico tiene una menor expresión local en las vías aéreas (**Tabla 10**). No obstante, también se comprueba que los enfermos con fibrosis quística presentan concentraciones superiores de IL-8, IL-1 β y MCP-1 en el condensado del aire exhalado (CAE) a las de los sujetos control (**Figuras 18-20**). La disminución en la expresión de IL-10 en el CAE de los jóvenes con fibrosis quística no llega a alcanzar el nivel de significación estadística.

Por otra parte, se comprueba que la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) es menor en los enfermos con fibrosis quística que en el grupo control (**Figura 10**).

Tabla 10. Comparación de la concentración de los biomarcadores inflamatorios en el condensado del aire exhalado y del óxido nítrico exhalado entre los dos grupos del estudio*

	Grupo fibrosis quística (n=18)	Grupo control (n=12)	p
IL-2, pg/ml	4,23 (4,23-4,23)	3,26 (1,73-4,80)	1,000
IL-4, pg/ml	3,49 (2,96-4,12)	3,29 (3,24-4,36)	0,787
IL-6, pg/ml	0,38 (0,37-0,40)	0,42 (0,36-0,55)	0,589
IL-8, pg/ml	1,95 (1,35-2,65)	0,83 (0,38-0,85)	0,043
IL-10, pg/ml	0,90 (0,90-0,90)	3,62 (1,75-9,03)	0,095
VEGF, pg/ml	11,18 (10,74-12,49)	10,30 (6,01-11,83)	0,053
IFN- γ , pg/ml	1,70 (1,45-2,86)	1,64 (1,35-3,52)	0,879
TNF- α , pg/ml	1,00 (1,00-1,00)	1,13 (0,69-1,42)	0,762
IL-1 α , pg/ml	0,45 (0,43-0,55)	0,52 (0,48-0,63)	0,088
IL-1 β , pg/ml	0,63 (0,63-0,78)	0,44 (0,36-0,63)	0,004
MCP-1, pg/ml	13,94 (13,21-16,82)	5,17 (3,50-7,44)	0,008
EGF, pg/ml	1,21 (1,21-1,21)	0,99 (0,67-1,18)	0,400
FENO, ppb	11 (7-14)	16 (10-18)	0,048

* Los datos se muestran como mediana (rango intercuartílico), Abreviaturas: IL=interleucina, VEGF=factor de crecimiento endotelial vascular, IFN=interferón, TNF=factor de necrosis tumoral, MCP=proteína quimiotáctica de los macrófagos, EGF=factor de crecimiento epidérmico, FENO=fracción espirada de óxido nítrico.

Comparación de grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

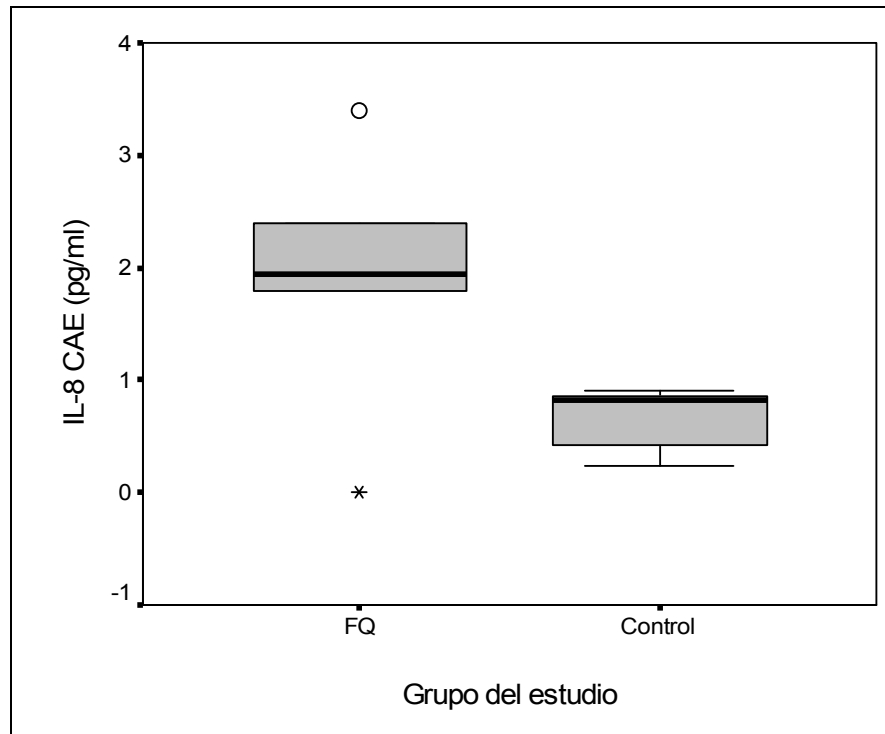


Figura 18. Distribución de la concentración de interleucina-8 (IL-8) en el condensado del aire exhalado (CAE) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,043$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

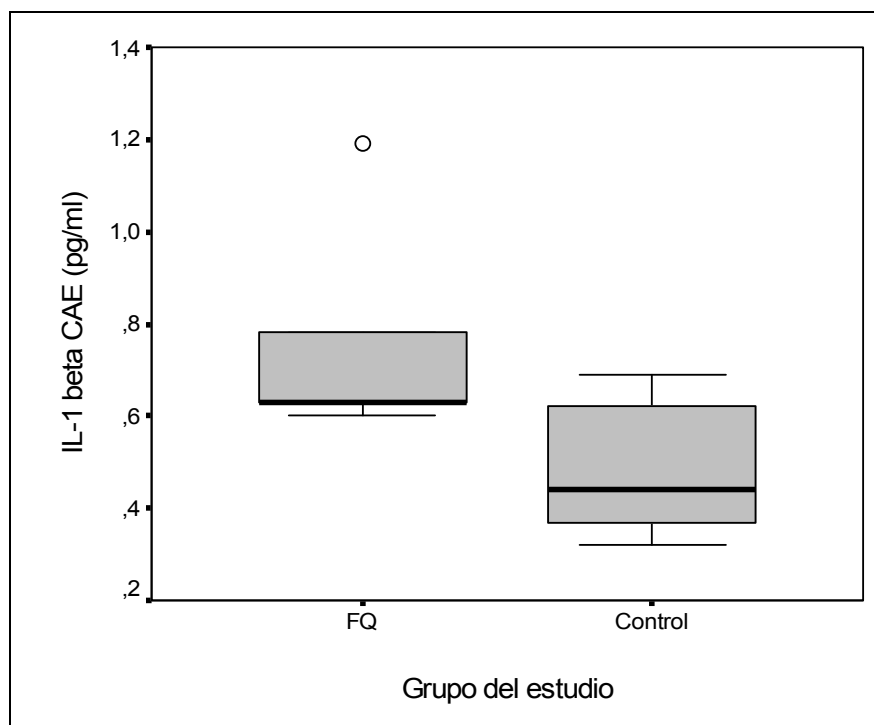


Figura 19. Distribución de la concentración de interleucina-1 (IL-1) beta en el condensado del aire exhalado (CAE) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,004$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

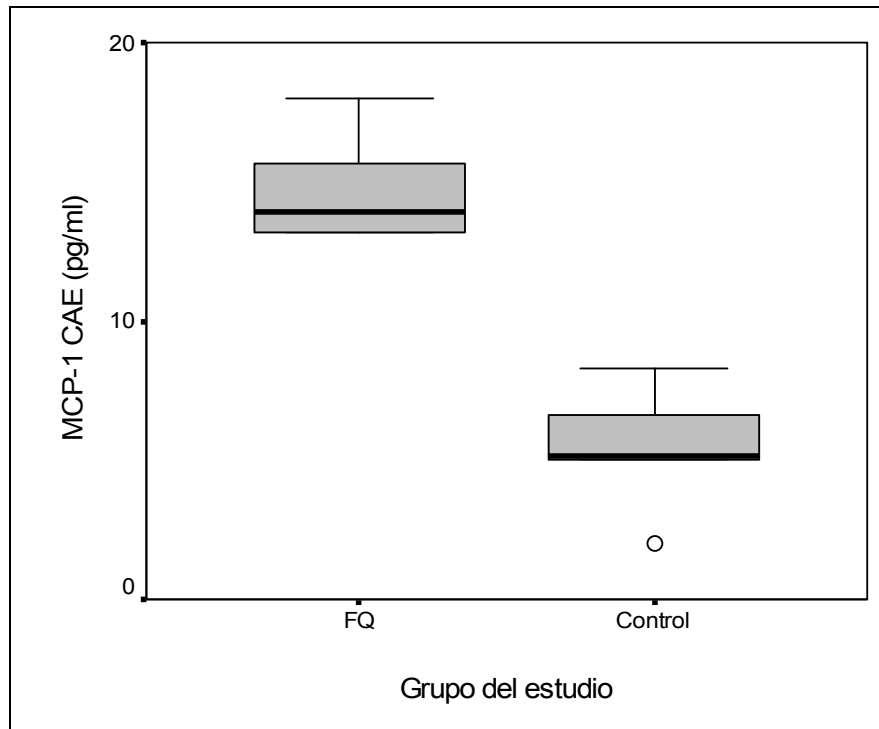


Figura 20. Distribución de la concentración de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 en el condensado del aire exhalado (CAE) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,008$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

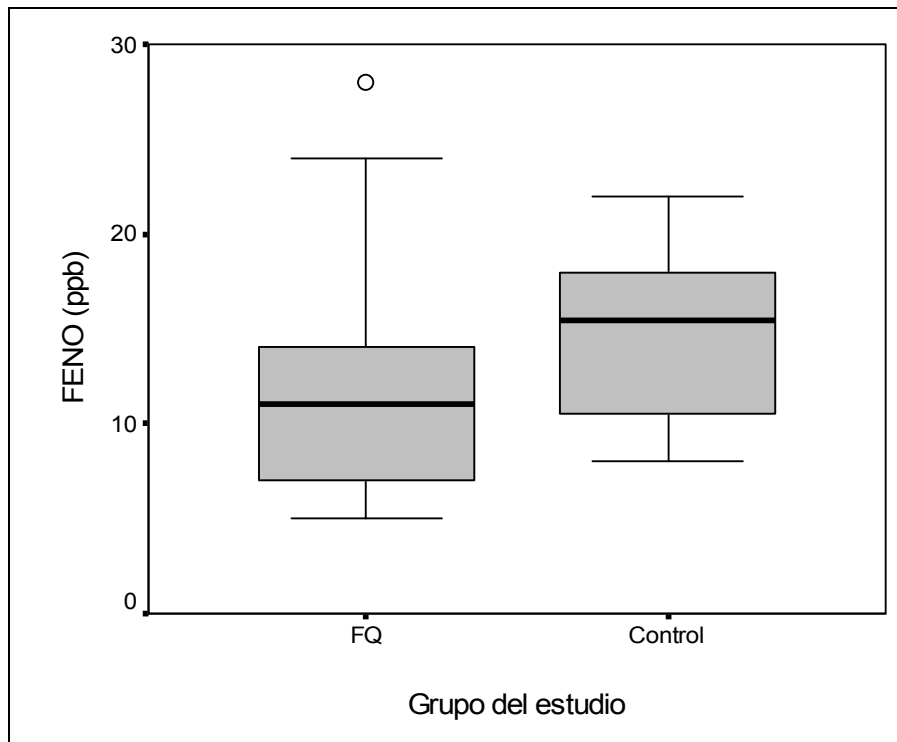


Figura 21. Distribución de la concentración de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,048$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

El análisis de las relaciones existentes entre las concentraciones de los biomarcadores analizados en suero y en condensado del aire exhalado se presenta en la **Tabla 11** para los enfermos con fibrosis quística y en la **Tabla 12** para los sujetos control. En el primer grupo, se identifica una respuesta inflamatoria característica de un modelo bicompartimental, detectando únicamente relaciones significativas entre la IL-4 en CAE y la IL-10 en suero (**Figura 22**), entre la IL-8 en CAE y la IL-6 en suero (**Figura 23**), entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en CAE y la IL-10 en suero (**Figura 24**), entre el VEGF en CAE y la IL-1 β en suero (**Figura 25**) y entre la FENO y la MCP-1 (**Figura 26**).

En los sujetos sanos, la expresión de las citoquinas y factores de crecimiento analizados tampoco es completamente concordante entre plasma y aire exhalado (**Tabla 12**). Sin embargo, destaca la buena relación identificada entre niveles plasmáticos y en CAE de IL-6, IL-8 y MPC-1.

RESULTADOS

Tabla 11. Coeficientes de correlación de Spearman entre los biomarcadores sistémicos determinados en plasma y en condensado del aire exhalado (CAE) de los pacientes con fibrosis quística. Sólo se muestran los correspondientes a correlaciones bivariantes que alcanzan significación estadística*.

		Concentración en CAE											
		IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	VEGF	IFN- γ	TNF- α	IL-1 α	IL-1 β	MCP-1	EGF
Concentración plasmática	IL-2												
	IL-4												
	IL-6				-0,812 ‡								
	IL-8												
	IL-10		-0,703 †				0,689 ‡						
	VEGF												
	IFN- γ												
	TNF- α												
	IL-1 α												
	IL-1 β						0,598 ‡						
	MCP-1												
	EGF												

* Abreviaturas: IL=interleucina, VEGF=factor de crecimiento endotelial vascular, IFN=interferón, TNF=factor de necrosis tumoral, MCP=proteína quimiotáctica de los macrófagos, EGF=factor de crecimiento epidérmico † correlación significativa al nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa al nivel de $p < 0,05$

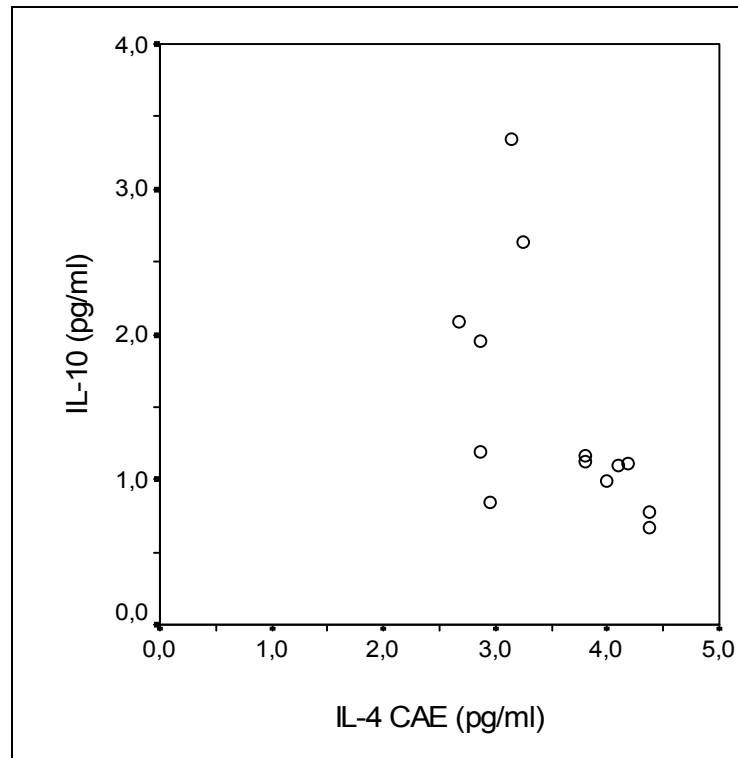


Figura 22. Relación entre la concentración de interleucina (IL)-4 en el condensado de aire exhalado (CAE) e IL-10 en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,703$, $p=0,007$)

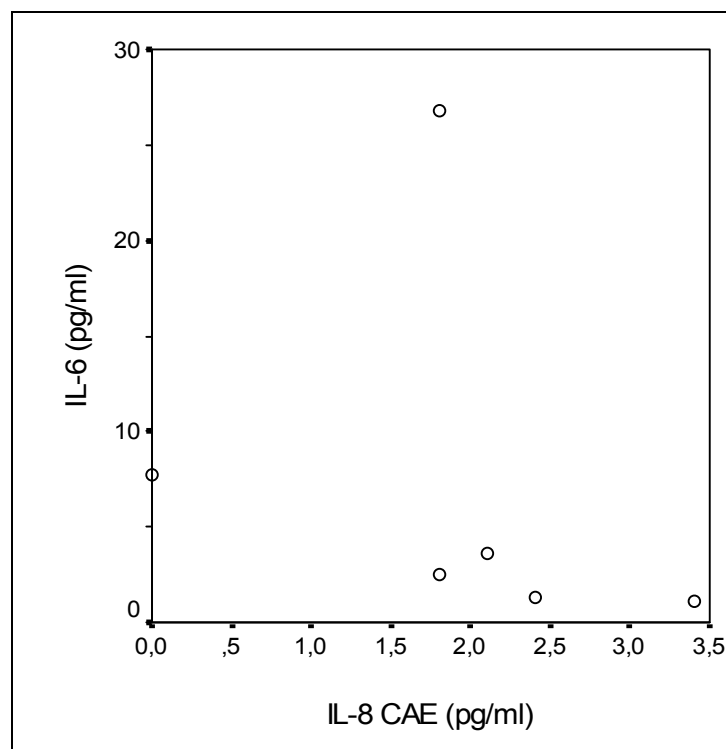


Figura 23. Relación entre la concentración de interleucina (IL)-8 en el condensado de aire exhalado (CAE) e IL-6 en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,812$, $p=0,050$)

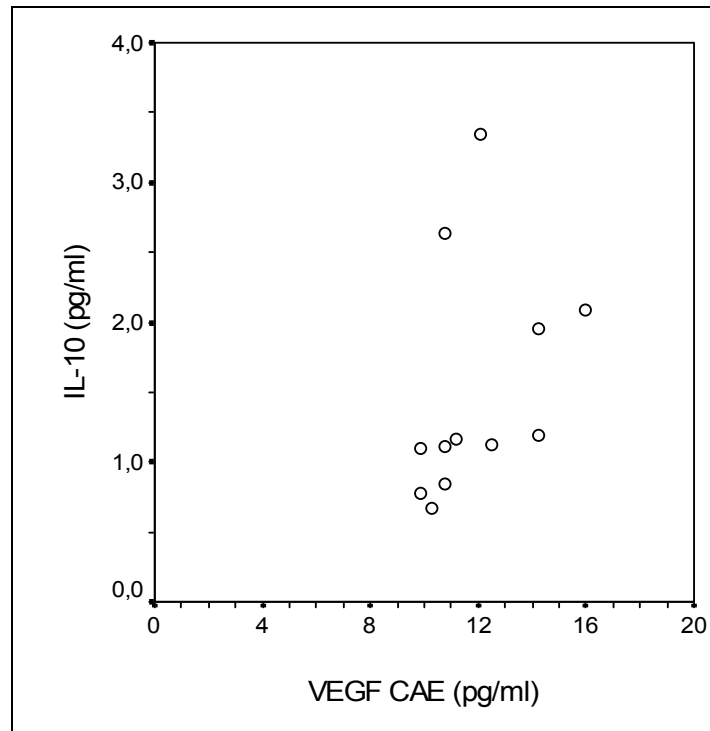


Figura 24. Relación entre la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el condensado de aire exhalado (CAE) e interleucina (IL)-10 en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,689$, $p=0,013$)

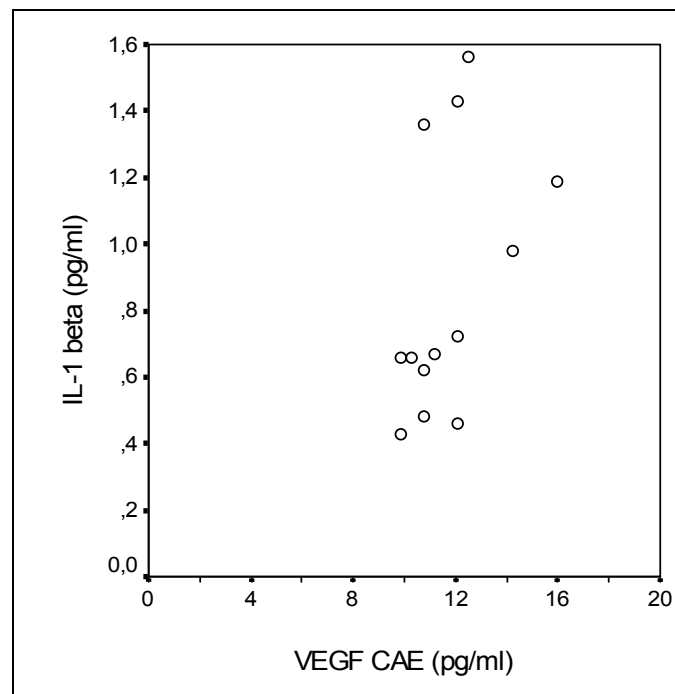


Figura 25. Relación entre la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el condensado de aire exhalado (CAE) e interleucina (IL)-1 beta en plasma en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,598$, $p=0,031$)

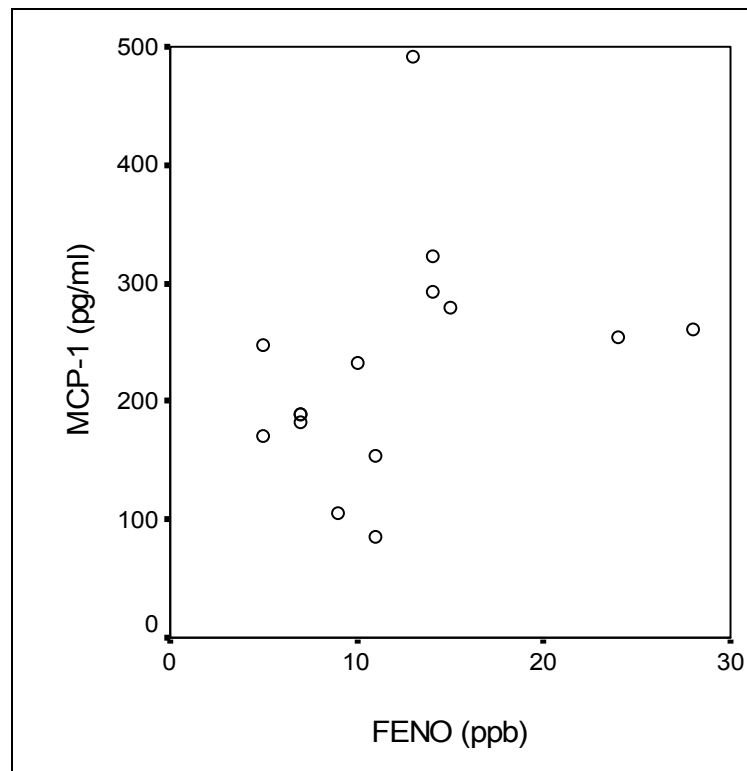


Figura 26. Relación entre la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) y la concentración plasmática de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,557$, $p=0,031$)

RESULTADOS

Tabla 12. Coeficientes de correlación de Spearman entre los biomarcadores sistémicos determinados en plasma y en condensado del aire exhalado (CAE) de los sujetos control. Sólo se muestran los correspondientes a correlaciones bivariantes que alcanzan significación estadística*.

		Concentración en CAE											
		IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	VEGF	IFN- γ	TNF- α	IL-1 α	IL-1 β	MCP-1	EGF
Concentración plasmática	IL-2												
	IL-4	-0,900 ‡											
	IL-6			0,886 ‡									
	IL-8				0,927 †	-0,900 ‡							
	IL-10				0,805 ‡		0,631 ‡						
	VEGF												
	IFN- γ												
	TNF- α										0,767 ‡		
	IL-1 α						0,702 ‡						
	IL-1 β					-0,900 ‡							
	MCP-1											0,900 ‡	
	EGF	0,900 ‡										0,900 ‡	

*Abreviaturas: IL=interleucina, VEGF=factor de crecimiento endotelial vascular, IFN=interferón, TNF=factor de necrosis tumoral, MCP=proteína quimiotáctica de los macrófagos, EGF=factor de crecimiento epidérmico † correlación significativa al nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa al nivel de $p < 0,05$

C. COMPARACIÓN DE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO ENTRE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO

Cuando la tolerancia al ejercicio se evalúa mediante la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos, los enfermos con fibrosis quística incluidos en nuestro estudio no muestran una diferencia significativa con respecto al grupo de jóvenes control (**Tabla 13**). Sin embargo, sí se detectan diferencias entre ambos grupos en otros parámetros secundarios de la prueba de la caminata. En concreto, los pacientes con fibrosis quística presentan una mayor caída de la saturación de oxihemoglobina y un incremento más acusado de la disnea evaluada a través de la escala de Borg. De igual modo, la tasa de incremento de disnea por cada 100 metros caminata resulta mayor en el grupo de fibrosis quística que en el grupo control.

Tabla 13. Comparación de la respuesta a la prueba de la caminata de seis minutos entre los pacientes con fibrosis quística y los sujetos control*

	<i>Grupo fibrosis quística</i> (n=18)	<i>Grupo control</i> (n=12)	<i>p</i>
Distancia caminada, m	552 (507-648)	598 (461-634)	0,662
SpO ₂ inicial, %	95 (91-97)	96 (95-97)	0,200
SpO ₂ mínima, %	94 (89-97)	96 (94-96)	0,015
Borg inicial	0 (0-1)	0 (0,0)	0,215
Borg final	2 (1-3)	0 (0-1)	0,002
Caída SpO ₂ , %	2 (0-4)	0 (-1-1)	0,025
ΔBorg/100 metros	0,25 (0-0,39)	0 (0,0-0,11)	0,008

*Los datos se muestran como mediana (rango intercuartílico), Abreviaturas: SpO₂=saturación de oxihemoglobina.

Comparación de grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

En la **Tabla 14** se presentan los principales parámetros respiratorios, cardiocirculatorios y metabólicos en reposo y ejercicio pico de los dos grupos de

estudio. En situación de reposo, los enfermos con fibrosis quística presentan una frecuencia cardíaca superior a los sujetos control, encontrándose en taquicardia sinusal la mayoría de ellos. No se detectan diferencias en el consumo de oxígeno, ventilación minuto o espacio muerto en reposo.

La carga máxima alcanzada durante la prueba de ejercicio cardio-respiratoria progresivo es inferior en los jóvenes con fibrosis quística que en los controles y la tolerancia global al ejercicio también se encuentra reducida en estos enfermos con respecto al grupo control, tanto cuando se evalúa en función del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico (**Figura 27**) como en función del umbral anaeróbico (**Figura 28**). No obstante, es importante precisar que sólo en cuatro de los 18 jóvenes con fibrosis quística el $\dot{V}O_2$ pico correspondía a un grado de incapacidad funcional leve (15-25 ml/min/Kg).

Con respecto a la adaptación respiratoria al ejercicio, se identifica que los enfermos con fibrosis quística tienen una clara limitación para aumentar su volumen corriente (**Figura 29**), lo que les obliga a incrementar de forma muy acusada su frecuencia respiratoria para poder alcanzar las demandas ventilatorias (**Tabla 14**). Además, tienen un mayor equivalente ventilatorio de anhídrido carbónico ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) en ejercicio pico (**Figura 30**), que refleja una limitación para el intercambio gaseoso, probablemente secundaria a un mayor efecto espacio muerto (**Figura 31**). También se comprueba que mientras ningún paciente del grupo control desarrolla hiperinsuflación dinámica, esto sucede en 12 enfermos

RESULTADOS

con fibrosis quística ($p<0,001$), con un claro incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (**Figura 32**).

Tabla 14. Comparación de la respuesta a la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo entre los pacientes con fibrosis quística y los sujetos control*

	<i>Grupo fibrosis quística</i> (n=18)	<i>Grupo control</i> (n=12)	<i>p</i>
VE basal, l/min	12 (9-16)	12 (8-15)	0,819
V_D/V_T basal, %	15 (13-19)	15 (12-17)	0,698
HR basal, min^{-1}	101 (93-121)	73 (62-80)	<0,001
$V'O_2$ basal, ml/min	255 (195-393)	313 (245-449)	0,185
W pico, w	105 (60-120)	143 (124-161)	0,001
VE pico, l/min	65,5 (40,5-82,0)	81,0 (64,3-97,8)	0,095
Reserva ventilatoria, %	20 (-8-43)	37 (26-51)	0,087
f pico, min^{-1}	40 (36-49)	35 (30-38)	0,035
V_T pico, l	2,08 (1,57-3,12)	4,32 (3,38-4,68)	<0,001
t_i/t_{TOT} pico	47,00 (45,0-51,0)	47,00 (42,50-52,50)	1,000
$VE/V'CO_2$ pico	30,0 (27,5-35,3)	27,7 (25,3-29,1)	0,043
$VE/V'O_2$ pico	36,35 (31,28-40,83)	30,75 (28,85-34,75)	0,028
V_D/V_T pico, %	18 (16-19)	16 (15-17)	0,053
HR pico, min^{-1}	174 (155-181)	175 (164-18)	0,518
Reserva cardíaca, min^{-1}	15 (6-33)	25 (17-37)	0,146
HR slope, 1/ml/Kg	5,32 (4-6,14)	4,39 (3,74-5,54)	0,348
$V'O_2/HR$ pico, ml	11,3 (6,9-13,2)	15,2 (11,9-16,3)	0,012
$V'O_2$ pico (% pred.)	75 (68-93)	95 (81-103)	0,009
$V'O_2$ pico (ml/min/Kg)	32,1 (26,8-37,3)	44,2 (31,5-50,6)	0,028
$V'O_2$ slope (ml/min/w)	15,00 (13,48-18,03)	14,70 (12,10-16,80)	0,340
Umbral anaeróbico (% $V'O_2$ máx)	51 (42-58)	56 (52-71)	0,022
SpO ₂ basal, %	96 (94-96)	98 (96-98)	0,003
SpO ₂ mínima, %	93 (90-95)	94 (92-96)	0,172
Aumento EELV, l	0,57 (-0,05-1,45)	-0,61 (-1,07—0,34)	<0,001
Aumento EILV, l	0,89 (-0,36-2,65)	0,58 (-0,76-1,50)	0,370

* Los datos se muestran como mediana (rango intercuartílico), Abreviaturas: VE=ventilación minuto, V_D/V_T =relación espacio muerto fisiológico/volumen corriente, HR=frecuencia cardíaca, $V'O_2$ =consumo de oxígeno, W=potencia, f=frecuencia respiratoria, V_T =volumen corriente, t_i/t_{TOT} =relación tiempo inspiratorio/duración total del ciclo respiratorio, $VE/V'CO_2$ = equivalente ventilatorio de CO₂, $VE/V'O_2$ =equivalente ventilatorio de oxígeno, HR slope=pendiente de la respuesta cardiovascular al ejercicio, $V'O_2/HR$ =pulso de oxígeno, $V'O_2$ slope=eficacia energética, SpO₂=saturación de oxihemoglobina, EELV=volumen pulmonar teleespiratorio, EILV=volumen pulmonar teleinspiratorio. Comparación de grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

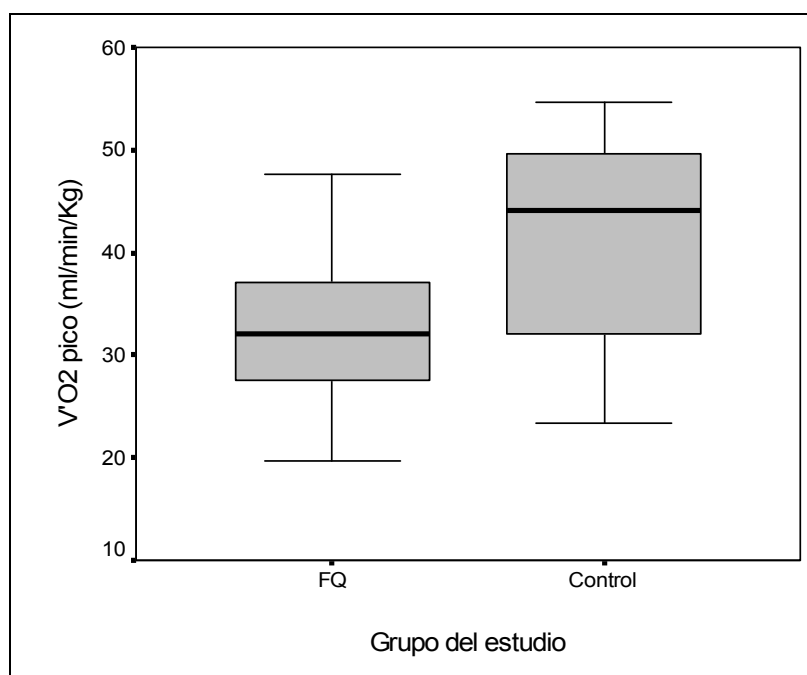


Figura 27. Distribución del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,028$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney

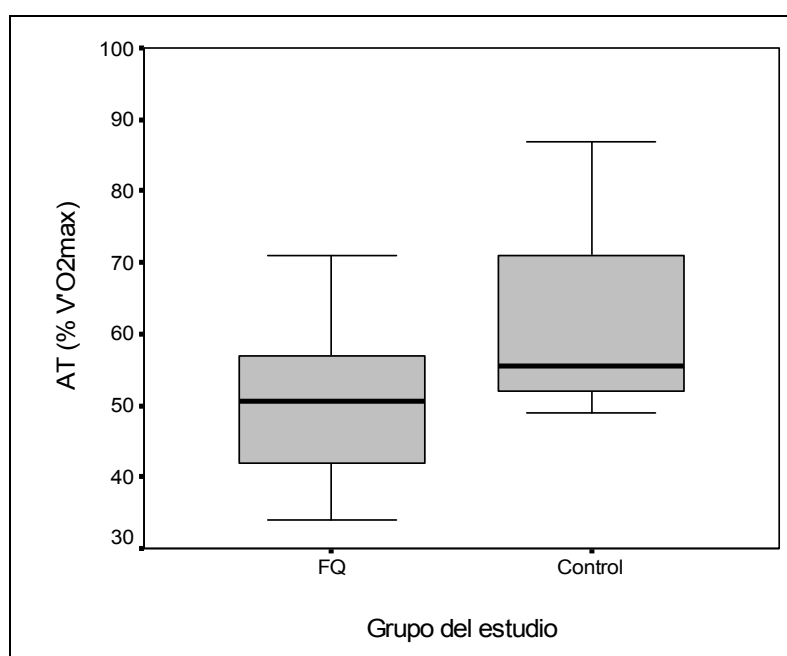


Figura 28. Distribución del umbral anaeróbico (AT) en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,022$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney

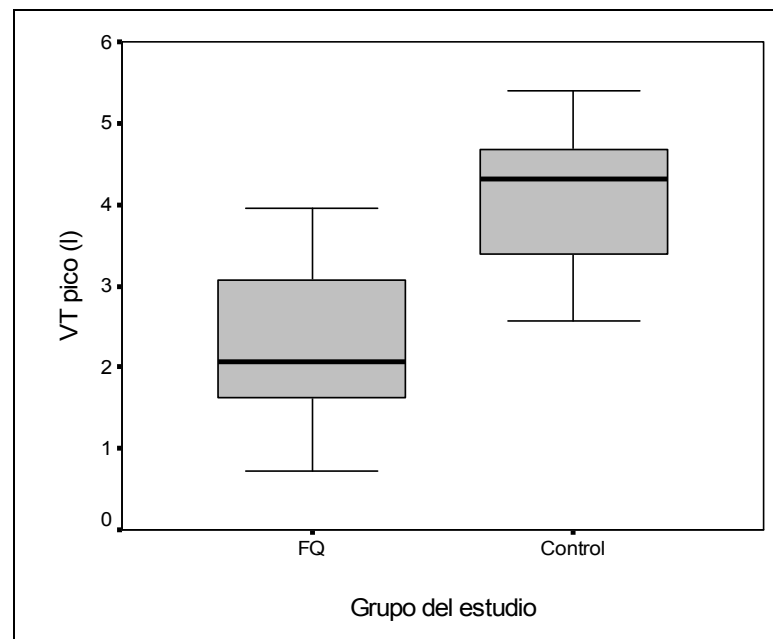


Figura 29. Distribución del volumen corriente (VT) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p < 0,001$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

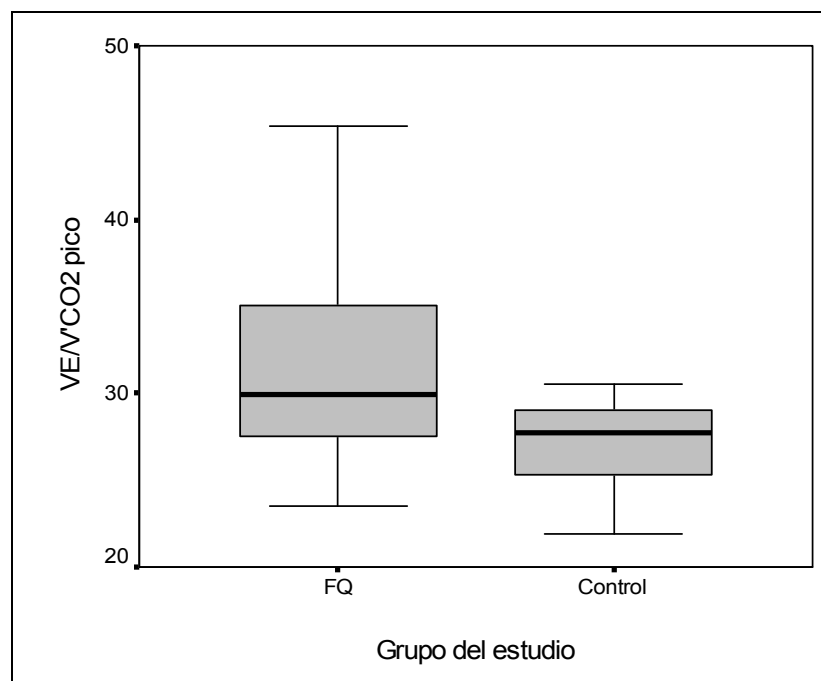


Figura 30. Distribución del equivalente ventilatorio de anhídrido carbónico ($VE/V'CO_2$) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p = 0,043$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

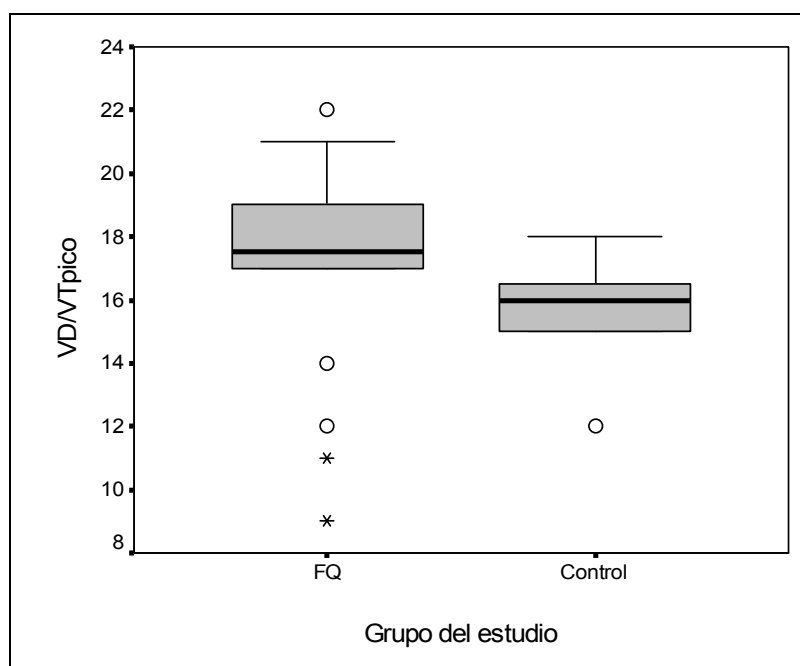


Figura 31. Distribución de la relación espacio muerto fisiológico/volumen corriente (V_D/V_T) durante el ejercicio pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,053$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney

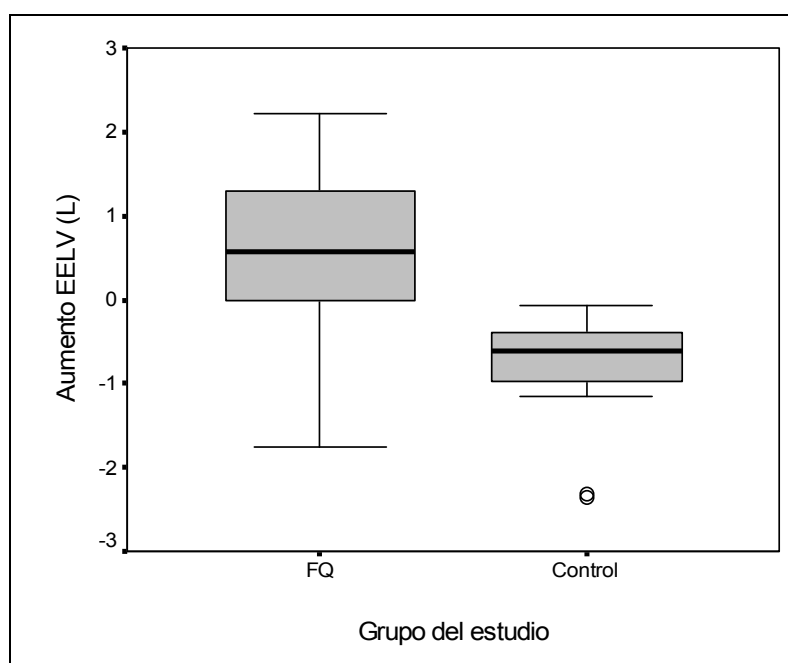


Figura 32. Distribución del incremento durante el ejercicio del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) en enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,022$ para la comparación por prueba Mann-Whitney

Con respecto a la respuesta cardiocirculatoria, no existen diferencias entre ambos grupos ni en la reserva cardiaca ni en la pendiente de respuesta cardiovascular (*HR slope*), lo que refleja un similar grado de sedentarismo (**Tabla 14**). No obstante, los enfermos con fibrosis quística alcanzan un menor pulso de oxígeno ($V'O_2/HR$) en ejercicio pico (**Figura 33**), que de forma tradicional se considera un indicador indirecto de la función de bomba cardiaca.

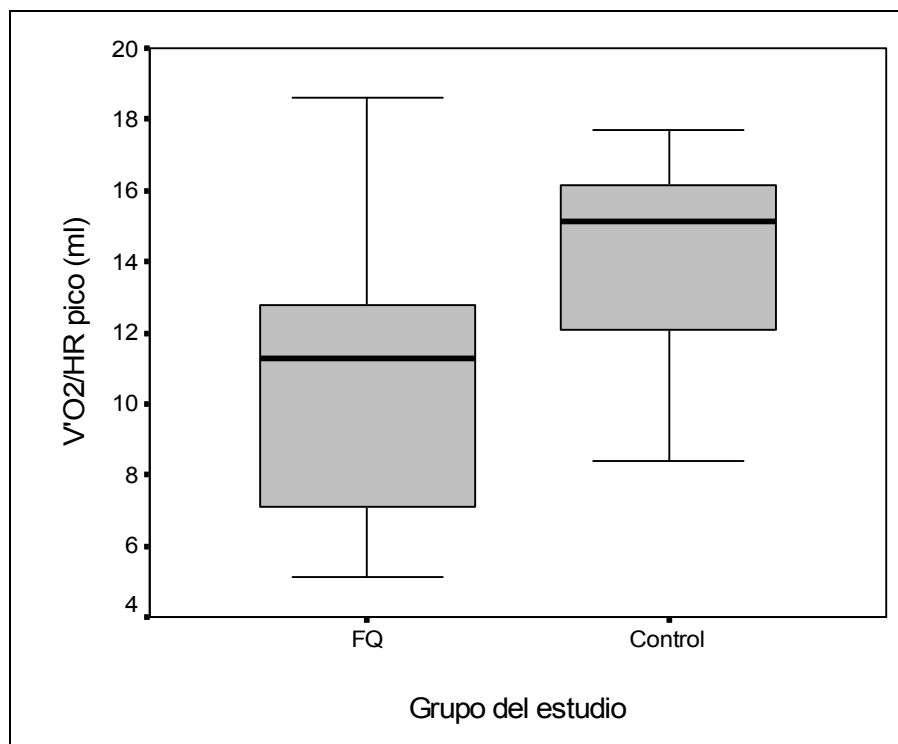


Figura 33. Distribución del pulso de oxígeno ($V'O_2/HR$) pico en los enfermos con fibrosis quística y en el grupo control. $p=0,012$ para la comparación por la prueba de Mann-Whitney.

En cuanto a la respuesta metabólica al ejercicio, sólo cabe indicar que el grado de eficacia energética ($V'O_2$ slope) resultó similar en los dos grupos del estudio (**Tabla 14**).

D. IDENTIFICACIÓN DE LOS DETERMINANTES CLÍNICOS, NUTRICIONALES, FUNCIONALES E INFLAMATORIOS DE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

En las **Tablas 15-18** se presentan los principales resultados de los análisis univariantes para identificar las variables clínicas, nutricionales, funcionales o inflamatorias relacionadas con la tolerancia al ejercicio en el grupo de enfermos con fibrosis quística, definida a través del consumo de oxígeno pico (en valor absoluto o como porcentaje de su teórico) o del umbral anaeróbico.

Tabla 15. Comparación de la tolerancia al ejercicio en función del sexo en los enfermos con fibrosis quística*

	Hombres (n=13)	Mujeres (n=5)	p
V'O ₂ pico, ml/min/Kg	34,4 (31,8-39,5)	27,6 (23,0-28,7)	0,019
V'O ₂ pico, % pred.	75 (67-97)	74 (66-84)	0,849
AT, % V'O ₂ máx	49 (39-55)	57 (43-63)	0,336

* Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). Abreviaturas: V'O₂=consumo de oxígeno, AT=umbral anaeróbico. Comparación de grupos por la prueba de Mann-Whitney

Las niñas con fibrosis quística presentan un menor consumo de oxígeno pico que los niños (**Tabla 13**), diferencia que desaparece al normalizarse por su valor teórico. La **tabla 16** muestra que la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* no determina una diferente tolerancia al ejercicio en los pacientes jóvenes con fibrosis quística.

Tabla 16. Comparación de la tolerancia al ejercicio en función de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en los enfermos con fibrosis quística*

	No colonización (n=9)	Colonización (n=9)	p
V'O ₂ pico, ml/min/Kg	32,2 (29,6-37,4)	29,5 (24,0-39,2)	0,730
V'O ₂ pico, % pred.	77 (67-96)	74 (66-85)	0,796
AT, % V'O ₂ máx	54 (40-62)	49 (42-56)	0,605

* Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). Abreviaturas: V'O₂=consumo de oxígeno, AT=umbral anaeróbico. Comparación de grupos por la prueba de Mann-Whitney

En cuanto a las variables cuantitativas (**Tablas 17 y 18**), se comprueba que el consumo de oxígeno pico alcanza una relación significativa de intensidad moderada-alta con el número de exacerbaciones en el año previo (**Figura 34**), con la concentración plasmática de interleucina-4 (**Figura 35**), con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (**Figura 36**), con el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo (**Figura 37**), con la capacidad residual funcional (**Figura 38**), con la presión inspiratoria máxima estática en boca (**Figura 39**) y con la capacidad de difusión de monóxido de carbono (**Figura 40**). Identificándose todos estos factores como principales determinantes de la limitación al ejercicio en el grupo de enfermos con fibrosis quística.

RESULTADOS

Tabla 17. Factores relacionados con la tolerancia al ejercicio en los enfermos con fibrosis quística*

	<i>V'O₂ pico</i> (ml/min/Kg)	<i>V'O₂ pico</i> (% pred.)	<i>Umbral anaeróbico</i> (% V'O ₂ max)
Edad (años)	-0,023	-0,367	-0,558 ‡
IMC (Kg/m ²)	0,222	-0,308	-0,518 ‡
Edad del diagnóstico (años)	0,310	0,268	0,120
Nº exacerbaciones año previo	-0,486 ‡	-0,453	-0,504 ‡
Nº ttos infecciones año previo	-0,447	-0,516 ‡	-0,507 ‡
Nº tto IV año previo	-0,738 †	-0,427	-0,285
Peso ideal (%)	0,047	-0,276	-0,475
Masa magra (Kg)	0,347	0,091	-0,260
Masa magra (%)	0,030	-0,092	-0,237
BCM Kg (% masa magra)	0,616	0,267	-0,270
V'O ₂ (ml/min)	0,426	-0,114	-0,248
RQ	0,032	0,118	-0,181
Oxid HC (Kcal)	0,346	0,248	-0,185
Oxid HC (gr)	0,370	0,245	-0,210
Oxid HC (%)	0,130	0,281	-0,109
Oxid G (Kcal)	-0,083	-0,262	0,097
Oxid G (gr)	-0,083	-0,262	0,097
Oxid G (%)	-0,147	-0,233	0,115
Oxid P (Kcal)	0,439	0,091	0,183
Oxid P (gr)	0,471	0,092	0,002
Oxid P (%)	0,259	0,240	0,460
IL-2 (pg/ml)	-0,209	-0,027	-0,073
IL-4 (pg/ml)	-0,701 †	-0,436	0,052
IL-6 (pg/ml)	0,066	0,110	0,296
IL-8 (pg/ml)	0,018	0,465	0,414
IL-10 (pg/ml)	-0,209	-0,027	0,093
VEGF (pg/ml)	-0,429	-0,235	0,208
INF-gamma (pg/ml)	-0,402	-0,243	-0,301
TNF-alfa (pg/ml)	-0,061	0,102	0,152
IL-1 alfa (pg/ml)	-0,108	0,381	0,498
IL-1 beta (pg/ml)	-0,414	-0,114	0,200
MCP-1 (pg/ml)	0,165	0,553 ‡	0,431
EGF (pg/ml)	-0,085	-0,091	-0,090
IL-4 CAE (pg/ml)	0,195	0,070	-0,289
IL-6 CAE (pg/ml)	0,833 ‡	0,432	-0,309
IL-8 CAE (pg/ml)	-0,551	-0,899 ‡	-0,377
VEGF CAE (pg/ml)	-0,579 ‡	-0,307	0,121
IFN-gamma CAE (pg/ml)	0,431	0,385	0,399
IL-1 alfa CAE (pg/ml)	0,316	0,128	0,134
IL-1 beta CAE (pg/ml)	0,000	0,101	0,061
MCP-1 CAE (pg/ml)	0,616	0,872	0,359
FENO (ppb)	0,052	0,430	-0,045

* Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 1, 4, 7 y 8**). † correlación significativa a nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa a nivel de $p < 0,05$

RESULTADOS

Tabla 18. Factores relacionados con la tolerancia al ejercicio en los enfermos con fibrosis quística*

	<i>V'O₂ pico</i> (ml/min/Kg)	<i>V'O₂ pico</i> (% pred.)	<i>Umbral anaeróbico</i> (% V'O ₂ max)
FVC (L)	0,692 †	0,215	-0,128
FVC (% pred.)	0,428	0,341	0,039
FEV ₁ (L)	0,664 †	0,303	-0,063
FEV ₁ (% pred.)	0,496 ‡	0,388	0,051
FEV ₁ /FVC (%)	0,503 ‡	0,463	0,202
VCIN (L)	0,684 †	0,198	-0,135
FEV ₁ /VC (%)	0,459	0,389	0,191
PEF (L/seg)	0,787 †	0,337	-0,124
PEF (% pred.)	0,461	0,447	0,127
FEF _{75%} (L/seg)	0,662 †	0,442	-0,099
FEF _{50%} (L/seg)	0,627 †	0,305	-0,050
FEF _{50%} (% pred.)	0,542 ‡	0,400	0,135
FEF _{25%} (L/seg)	0,544 ‡	0,278	0,006
FIV ₁ (L)	0,746 †	0,291	-0,046
IC (L)	0,465	0,005	-0,303
Raw (kPa.seg/L)	-0,671 †	-0,358	0,144
Raw (% pred.)	-0,401	-0,435	0,014
TLC (L)	0,350	-0,190	-0,488 ‡
TLC (% pred.)	-0,459	-0,169	-0,222
FRC (L)	-0,038	-0,272	-0,429
FRC (% pred.)	-0,631 †	-0,061	0,083
RV (L)	-0,287	-0,279	-0,249
RV (% pred.)	-0,554 ‡	-0,216	-0,038
FRC/TLC (%)	-0,461	-0,160	-0,015
IC/TLC (%)	0,453	0,148	0,017
RV/TLC (%)	-0,463	-0,217	0,071
PImax (kPa)	0,567 ‡	0,136	-0,003
PImax (% pred.)	0,335	0,198	0,236
P _{0,1} (kPa)	-0,673 †	-0,395	-0,118
V _T (L)	0,079	-0,025	0,034
t _{TOT} (seg)	-0,078	-0,427	-0,436
t _I (seg)	0,069	-0,244	-0,402
V _T /t _I (l/seg)	0,086	0,154	0,265
t _I /t _{TOT}	0,326	0,341	0,364
TTmus	-0,622 ‡	-0,291	-0,081
TLCO (mmol/min/kPa)	0,696 †	0,255	-0,040
TLCO (% pred.)	0,512 ‡	0,627 †	0,461
TLCO/VA (mmol/min/kPa/L)	-0,096	-0,142	0,221
TLCO/VA (% pred.)	-0,091	-0,225	0,118

* Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 5 y 6**). † correlación significativa a nivel de p<0,001; ‡ correlación significativa a nivel de p < 0,05

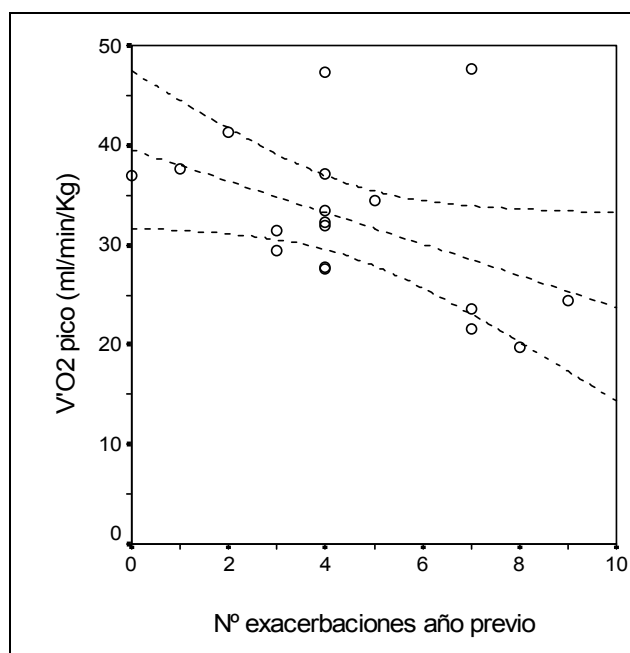


Figura 34. Relación entre el número de exacerbaciones durante el año previo y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,486$, $p=0,041$)

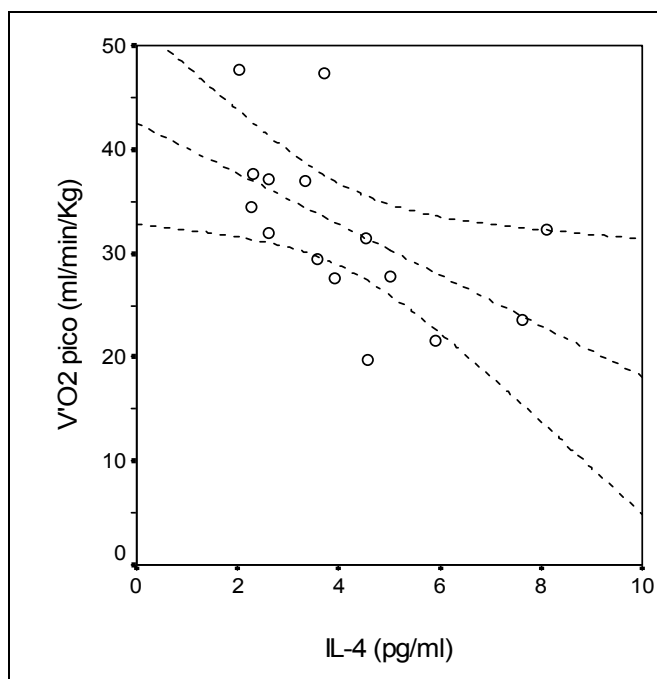


Figura 35. Relación entre la concentración plasmática de interleucina-4 (L-4) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,701$, $p=0,004$)

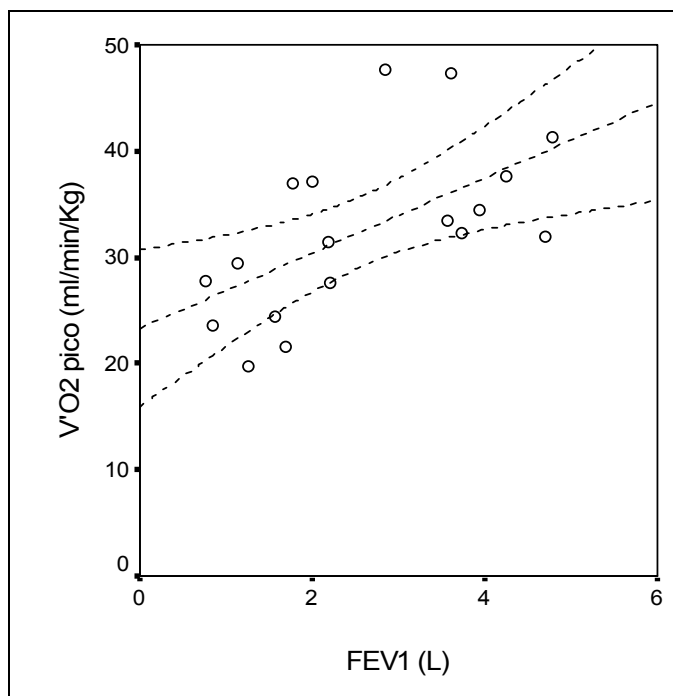


Figura 36. Relación entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) y la tolerancia al ejercicio ($V'O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,664$, $p=0,003$)

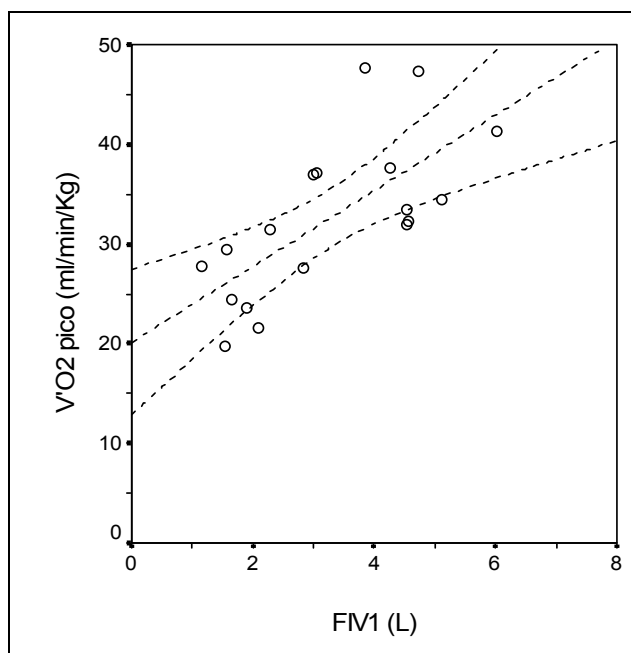


Figura 37. Relación entre el volumen inspiratorio forzado en un segundo (FIV_1) y la tolerancia al ejercicio ($V'O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,746$, $p<0,001$)

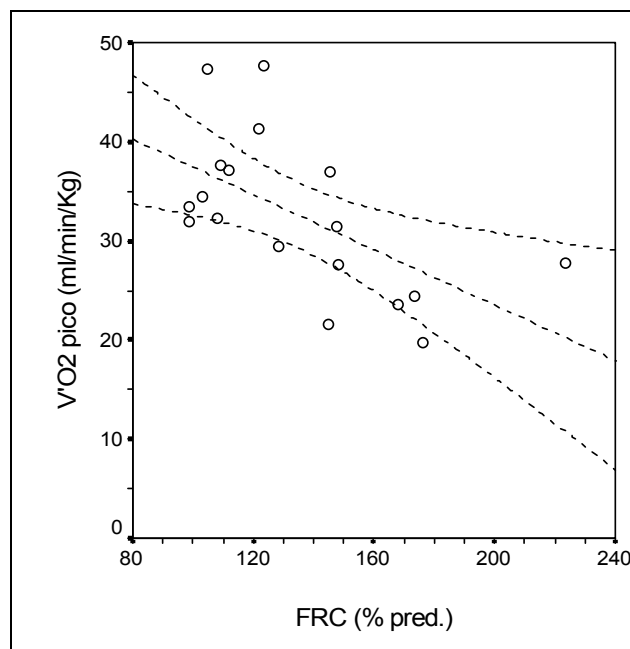


Figura 38. Relación entre la capacidad residual funcional (FRC) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,631$, $p=0,005$)

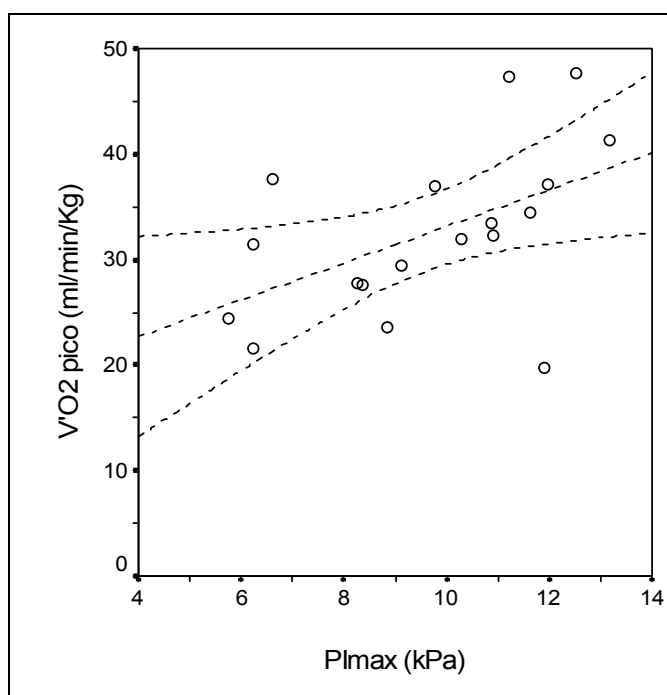


Figura 39. Relación entre la presión inspiratoria máxima estática en boca (Plmax) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,567$, $p=0,014$)

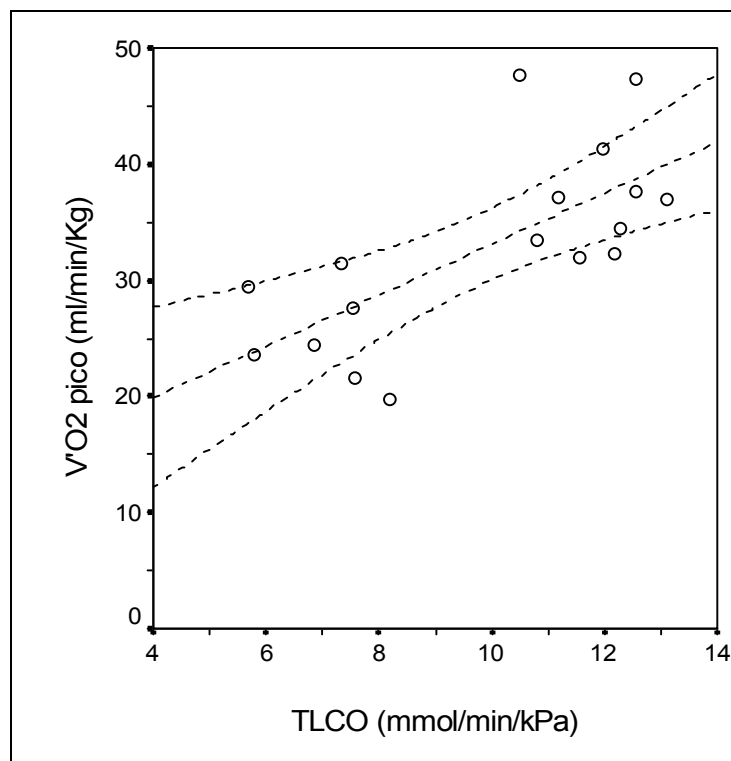


Figura 40. Relación entre la capacidad de difusión de monóxido de carbono (TLCO) y la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico) en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,567$, $p=0,014$)

Sin embargo, cuando todas las variables que alcanzaron una relación significativa con el consumo de oxígeno pico en los análisis univariantes se introducen en el modelo de regresión múltiple escalonada, únicamente se retienen como determinantes independientes el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo (FIV_1) y el número de exacerbaciones en el año previo (**Tabla 19**).

Tabla 19. Variables independientes relacionadas con la tolerancia al ejercicio ($\dot{V}O_2$ pico en ml/min/Kg) en los pacientes con fibrosis quística*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	28,568	4,770		5,989	<0,001
FIV ₁ , l	2,732	0,924	0,550	2,955	0,013
Nº exacerbaciones año previo	-1,264	0,551	-0,427	-2,295	0,042

* Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,644$, $p=0,001$). Abreviaturas: FIV₁=volumen inspiratorio forzado en el primer segundo.

De las variables relacionadas con el consumo de oxígeno pico expresado como porcentaje de su valor teórico (**Tablas 17 y 18**), únicamente la concentración plasmática de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP-1) fue retenida como variable independiente en el modelo de regresión múltiple (**Figura 41**) (**Tabla 20**).

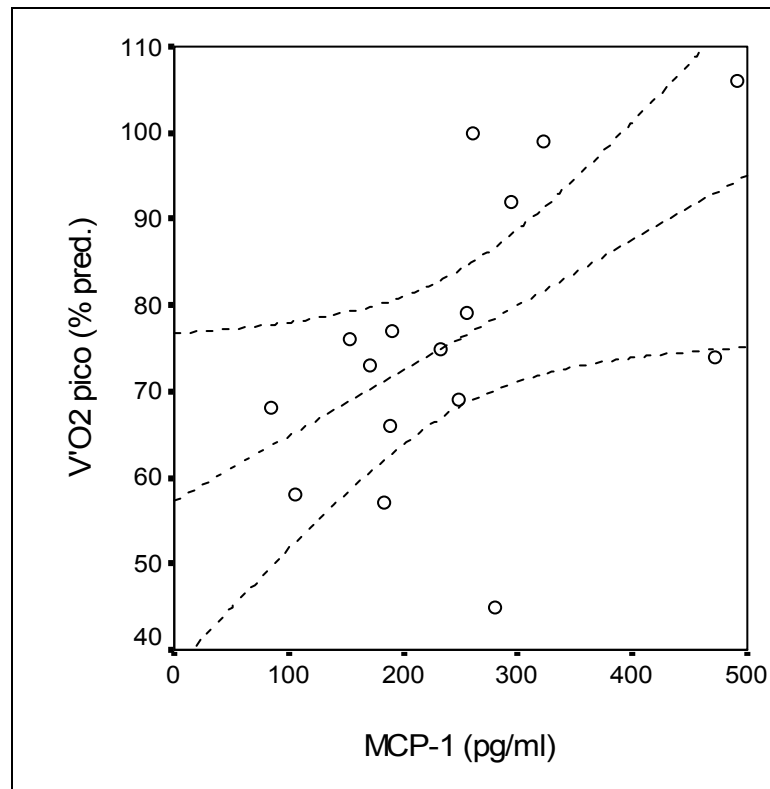


Figura 41. Relación entre la concentración plasmática de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 y la tolerancia al ejercicio, expresada como porcentaje con respecto al consumo de oxígeno ($V'O_2$) pico de referencia, en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,553$, $p=0,026$)

Tabla 20. Variables independientes relacionadas con la tolerancia al ejercicio ($V'O_2$ pico en porcentaje de su valor predicho) en los pacientes con fibrosis quística*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	55,838	9,743		5,731	<0,001
MCP-1, pg/ml	0,07959	0,035	0,529	2,245	0,043

* Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,224$, $p=0,043$). Abreviaturas: MCP-1=proteína quimiotáctica de los macrófagos-1

RESULTADOS

Con respecto al umbral anaeróbico de los niños con fibrosis quística, el único determinante independiente retenido por el modelo multivariante fue la edad (Figura 42) (Tabla 21).

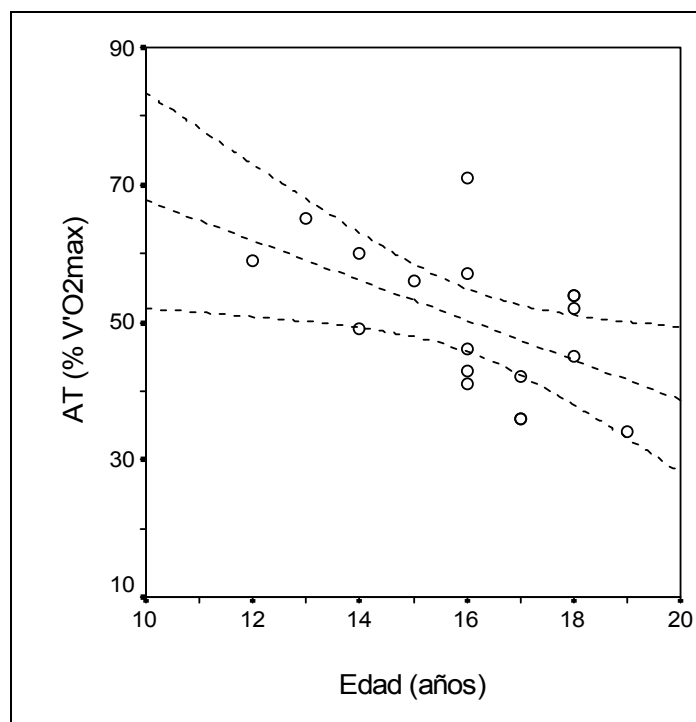


Figura 42. Relación entre la edad y el umbral anaeróbico (AT) en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,558$, $p=0,016$)

Tabla 21. Variables independientes relacionadas con la tolerancia al ejercicio (umbral anaeróbico) en los pacientes con fibrosis quística*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	96,682	18,835		5,133	<0,001
Edad, años	-2,897	1,161	-0,529	-2,495	0,024

* Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,235$, $p=0,024$)

E. RELACIÓN ENTRE LA PRUEBA DE LA CAMINATA AL EJERCICIO Y EL CONSUMO DE OXÍGENO PICO EN LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

En la **Tabla 22**, se muestran los resultados del análisis de correlación entre las variables obtenidas de la prueba de la caminata de seis minutos y la tolerancia al ejercicio durante la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo, estimada por el consumo de oxígeno pico y el umbral anaeróbico. En los jóvenes con fibrosis quística incluidos en nuestro estudio, únicamente detectamos una correlación moderada entre la distancia recorrida durante la caminata de seis minutos y el valor absoluto del consumo de oxígeno pico (**Figura 43**).

Tabla 22. Relación de los parámetros de la prueba de la caminata de seis minutos con el consumo de oxígeno pico y el umbral anaeróbico en los pacientes con fibrosis quística*

	<i>V'O₂ pico</i> (ml/min/Kg)	<i>V'O₂ pico</i> (% pred.)	<i>Umbral anaeróbico</i> (% V'O ₂ max)
Distancia caminada, m	0,511 ‡	0,295	0,237
SpO ₂ inicial, %	0,323	0,129	-0,415
SpO ₂ mínima, %	0,326	0,095	-0,238
Borg inicial	-0,180	-0,190	0,041
Borg final	0,236	-0,239	0,312
Caída SpO ₂ , %	0,010	-0,085	-0,076
ΔBorg/100 metros	0,308	-0,256	0,283

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas: SpO₂=saturación de oxihemoglobina, V'O₂= consumo de oxígeno. ‡ correlación significativa a nivel de p < 0,05

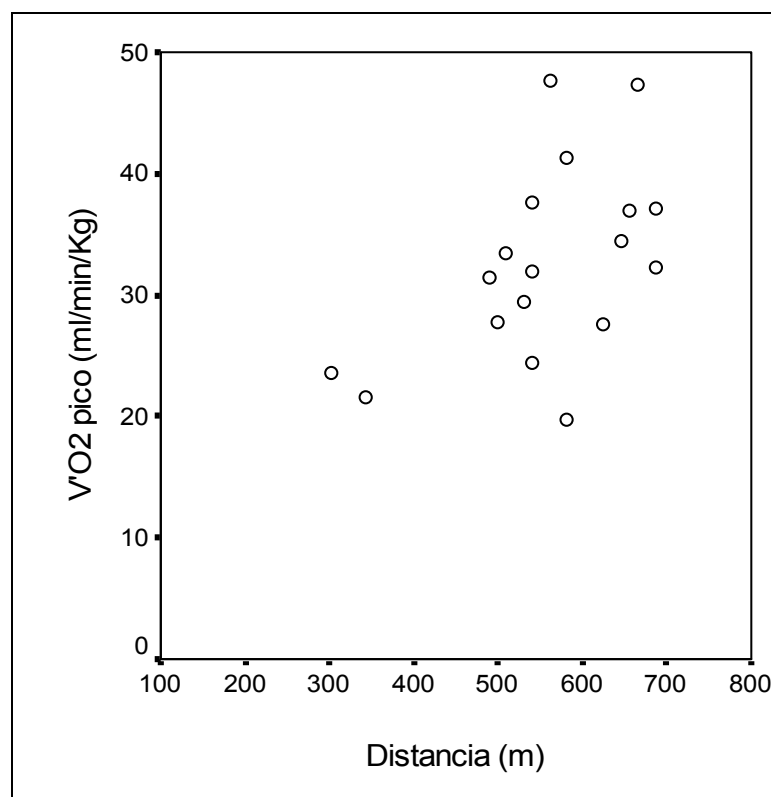


Figura 43. Relación entre la distancia caminada durante seis minutos y el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico en los pacientes con fibrosis quística ($r=0,511$, $p=0,030$)

F. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS, INFLAMATORIOS Y FUNCIONALES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA

Como se ha mencionado anteriormente, hasta 12 enfermos con fibrosis quística desarrollan hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio. Dado que este fenómeno parece tener importantes implicaciones en la percepción sintomática que limita el ejercicio y en el propio trabajo respiratorio, se ha tratado de identificar

si su desarrollo guarda relación con algún parámetro clínico, inflamatorio o funcional en reposo. En las **Tablas 23 y 24** se presenta la comparación de las variables analizadas entre los enfermos con fibrosis quística que desarrollaron hiperinsuflación dinámica y el pequeño subgrupo de pacientes libres de esta alteración. No se detectan diferencias significativas relevantes entre ambos subgrupos.

Además de esta evaluación cualitativa dicotómica de la hiperinsuflación dinámica, se analizó el desarrollo de la misma de forma cuantitativa, a través del incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV). Tampoco en este caso se detectaron diferencias significativas entre niños y niñas (0,82 (0,35-1,68) vs. 0,0 (-1,27-0,77) l, $p=0,064$) ni entre pacientes colonizados o no por *Pseudomonas aeruginosa* (0,32 (-0,39-1,43) vs. 0,51 (0,04-1,84) l, $p=0,423$). El análisis de regresión bivalente identificó algunas variables relacionadas con el incremento del EELV en los jóvenes con fibrosis quística (**Tablas 25 y 26**). De todas ellas, sólo fue retenida como variable independiente en el modelo de regresión múltiple el número de tratamientos intravenosos realizados durante el año previo (**Figura 44**), aunque con un grado de relación muy discreto (**Tabla 27**).

RESULTADOS

Tabla 23. Comparación de las características clínicas e inflamatorias entre los pacientes con fibrosis quística que desarrollan hiperinsuflación dinámica y los que no lo hacen*

	Hiperinsuflación dinámica (n=12)	No hiperinsuflación dinámica (n=5)	p
Mujer, n	2	3	0,074
Edad, años	16 (14-17)	18 (16-19)	0,082
IMC, Kg/m ²	20,0 (15,7-21,2)	18,9 (17,2-21,0)	1,000
Edad del diagnóstico, años	1 (1-3)	1 (1-1)	0,328
Colonización por <i>P. aeruginosa</i> , n	6	3	0,707
Nº exacerbaciones año previo	4 (2-5)	7 (4-9)	0,048
Nº ttos infecciones año previo	4 (2-5)	5 (4-8)	0,082
Nº tto IV año previo	0 (0-1)	2 (1-3)	0,064
Peso ideal, %	98,1 (81,6-105,2)	96,4 (87,1-108,2)	0,743
Masa magra, Kg	51,7 (39,7-55,0)	38,3 (33,5-52,8)	0,442
Masa magra, %	95,10 (84,27-101,35)	92,79 (88,47-111,99)	0,442
BCM Kg, % masa magra	54 (48-59)	55 (51-57)	0,879
V'O ₂ , ml/min	263 (218-300)	227 (215-292)	0,721
RQ	0,89 (0,83-0,98)	0,87 (0,85-0,95)	0,799
IL-2, pg/ml	5,93 (3,14-6,34)	4,52 (3,23-5,93)	0,921
IL-4, pg/ml	3,32 (2,30-4,53)	4,80 (3,92-5,70)	0,138
IL-6, pg/ml	3,28 (1,36-7,78)	5,68 (3,35-22,03)	0,262
IL-8, pg/ml	16,70 (9,00-25,49)	13,64 (5,59-25,49)	0,571
IL-10, pg/ml	1,11 (0,88-2,02)	1,16 (0,91-2,27)	0,710
VEGF, pg/ml	136,24 (67,26-228,43)	116,91 (56,31-277,20)	0,949
INF-gamma, pg/ml	1,21 (1,10-1,76)	3,13 (2,30-	0,111
TNF-alfa, pg/ml	3,20 (2,90-4,20)	2,70 (1,90-3,20)	0,555
IL-1 alfa, pg/ml	0,55 (0,36-0,70)	0,67 (0,44-0,84)	0,454
IL-1 beta, pg/ml	0,72 (0,66-1,19)	0,62 (0,48-0,72)	0,885
MCP-1, pg/ml	247,72 (188,68-293,38)	216,59 (117,0-439,0)	0,753
EGF, pg/ml	9,62 (4,34-20,18)	13,58 (2,0-30,56)	0,949
IL-2 CAE, pg/ml	-	4,23 (4,23-4,23)	
IL-4 CAE, pg/ml	3,68 (3,21-4,17)	3,24 (2,91-4,39)	0,646
IL-6 CAE, pg/ml	0,38 (0,37-0,39)	0,37 (0,35-0,37)	0,800
IL-8 CAE, pg/ml	2,60 (1,80-2,80)	1,80 (0-2,60)	0,400
IL-10 CAE, pg/ml	0,90 (0,90-0,90)	-	
VEGF CAE, pg/ml	11,62 (10,19-12,59)	11,62 (10,74-13,79)	0,635
IFN-gamma CAE, pg/ml	1,96 (1,64-5,78)	1,45 (1,23-2,57)	0,115
TNF-alfa CAE, pg/ml	1,00 (1,00-1,00)	-	
IL-1 alfa CAE, pg/ml	0,46 (0,44-0,55)	0,44 (0,32-0,46)	0,170
IL-1 beta CAE, pg/ml	0,63 (0,63-0,88)	0,72 (0,60-0,63)	0,905
MCP-1 CAE, pg/ml	14,81 (13,39-17,39)	13,21 (13,21-13,21)	0,400
EGF CAE, pg/ml	1,21 (1,21-1,21)	-	
FENO, ppb	8 (7-14)	13 (10-14)	0,377

*Los resultados se presentan como mediana (intervalo intercuartílico). Abreviaturas (ver **Tablas 1, 4, 7 y 8**). Comparación entre grupos por las pruebas de chi-cuadrado y Mann-Whitney

RESULTADOS

Tabla 24. Comparación de las características funcionales entre los pacientes con fibrosis quística que desarrollan hiperinsuflación dinámica y los que no lo hacen*

	<i>Hiperinsuflación dinámica (n=12)</i>	<i>No hiperinsuflación dinámica (n=5)</i>	<i>p</i>
FVC, L	3,66 (2,75-5,27)	2,45 (1,53-3,76)	0,130
FVC, % pred.	95 (71-115)	75 (44-92)	0,160
FEV ₁ , L	2,53 (1,83-4,16)	1,56 (1,02-2,65)	0,082
FEV ₁ , % pred.	89 (54-114)	55 (35-75)	0,160
FEV ₁ /FVC, %	74,5 (65,7-81,5)	63,7 (62,3-73,9)	0,234
VC, L	3,66 (2,71-5,17)	2,52 (1,84-3,81)	0,130
FEV ₁ /VC, %	73,7 (65,0-82,3)	61,9 (55,5-67,9)	0,104
PEF, L/seg	7,24 (5,01-8,85)	5,04 (3,86-6,50)	0,234
PEF, % pred.	95 (69-103)	80 (55-97)	0,328
FEF _{75%} , L/seg	3,96 (2,29-7,90)	2,14 (1,73-3,97)	0,160
FEF _{50%} , L/seg	2,48 (1,07-4,70)	1,07 (0,52-2,17)	0,160
FEF _{50%} , % pred.	64 (29-101)	26 (14-46)	0,082
FEF _{25%} , L/seg	0,85 (0,26-1,68)	0,28 (0,14-0,88)	0,212
FIV ₁ , L	3,44 (2,42-4,56)	1,65 (1,35-3,41)	0,082
IC, L	2,32 (1,80-3,59)	1,89 (1,26-2,81)	0,442
Raw, kPa.seg/L	0,42 (0,26-0,60)	0,66 (0,47-1,0)	0,104
Raw, % pred.	217 (167-360)	324 (267-539)	0,195
TLC, L	6,11 (4,97-7,22)	5,67 (5,11-6,78)	0,721
TLC, % pred.	115 (101-120)	131 (120-135)	0,052
FRC, L	3,36 (2,89-4,19)	3,80 (3,33-4,49)	0,279
FRC, % pred.	123 (108-147)	174 (125-200)	0,104
RV, L	1,92 (1,43-3,10)	2,43 (2,13-3,92)	0,130
RV, % pred.	177 (116-219)	221 (169-363)	0,130
FRC/TLC, %	57,9 (48,9-66,5)	67,0 (54,6-79,4)	0,195
IC/TLC, %	42,2 (33,5-51,2)	33,0 (20,8-45,5)	0,195
RV/TLC, %	39,2 (21,0-49,6)	42,9 (35,4-69,3)	0,279
P _I max, kPa	8,25 (6,0-11,57)	10,02 (8,48-11,90)	0,279
P _I max, % pred.	71 (66-81)	73 (54-79)	0,959
P _{0,1} , kPa	0,34 (0,22-0,52)	0,68 (0,38-1,14)	0,078
V _T , L	0,89 (0,73-1,55)	1,12 (1,10-1,19)	0,170
t _{TOT} , seg	2,88 (2,25-3,57)	2,96 (2,09-4,31)	0,913
t _i , seg	1,17 (1,02-1,79)	1,11 (0,98-2,06)	1,00
V _T /t _i , l/seg	0,75 (0,54-0,90)	0,78 (0,54-1,09)	0,949
t _i /t _{TOT}	0,47 (0,43-0,49)	0,43 (0,37-0,60)	0,743
TT _{mus}	0,22 (0,11-1,16)	0,10 (0,09-0,14)	0,104
TLCO, mmol/min/kPa	11,37 (7,39-12,26)	7,88 (7,03-11,47)	0,770
TLCO, % pred.	109 (109-119)	98 (86-110)	0,212
TLCO/VA, mmol/min/kPa/l	1,97 (1,83-2,46)	2,05 (1,73-2,26)	0,953
TLCO/VA, % pred.	93 (86-109)	99 (83-108)	1,00

*Los resultados se presentan como mediana (intervalo intercuartílico). Abreviaturas (ver **Tablas 5 y 6**). Comparación entre grupos por las pruebas de chi-cuadrado y Mann-Whitney

RESULTADOS

Tabla 25. Relación de las características clínicas, nutricionales e inflamatorias de la fibrosis quística con el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio*

	<i>Aumento EELV, L</i>
Edad, años	-0,239
IMC, Kg/m ²	0,309
Nº exacerbaciones año previo	-0,426
Nº ttos infecciones año previo	-0,372
Nº tto IV año previo	-0,710 †
Peso ideal, %	0,144
Masa magra, Kg	0,342
Masa magra, %	0,127
BCM Kg, % masa magra	0,300
V'O ₂ , ml/min	0,213
RQ	0,010
Oxid HC, Kcal	0,235
Oxid HC, gr	0,241
Oxid HC, %	0,100
Oxid G, Kcal	-0,015
Oxid G, gr	-0,015
Oxid G, %	-0,171
Oxid P, Kcal	0,229
Oxid P, gr	0,303
Oxid P, %	0,188
IL-2, pg/ml	-0,155
IL-4, pg/ml	-0,602 ‡
IL-6, pg/ml	-0,287
IL-8, pg/ml	-0,021
IL-10, pg/ml	-0,247
VEGF, pg/ml	-0,186
INF-gamma, pg/ml	-0,393
TNF-alfa, pg/ml	-0,192
IL-1 alfa, pg/ml	-0,306
IL-1 beta, pg/ml	-0,092
MCP-1, pg/ml	0,014
EGF, pg/ml	-0,321
IL-4 CAE, pg/ml	0,203
IL-6 CAE, pg/ml	0,866
IL-8 CAE, pg/ml	-0,051
VEGF CAE, pg/ml	-0,287
IFN-gamma CAE, pg/ml	0,470
IL-1 alfa CAE, pg/ml	0,640 †
IL-1 beta CAE, pg/ml	0,131
MCP-1 CAE, pg/ml	0,616
FENO, ppb	-0,086

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 1, 4-6**). † correlación significativa a nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa a nivel de $p < 0,05$

RESULTADOS

Tabla 26. Relación de las características funcionales de la fibrosis quística con el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio*

	<i>Aumento EELV, L</i>
FVC, L	0,620 †
FVC, % pred.	0,532 ‡
FEV ₁ , L	0,657 †
FEV ₁ , % pred.	0,527 ‡
FEV ₁ /FVC, %	0,324
VC, L	0,620 †
FEV ₁ /VC, %	0,493 ‡
PEF, L/seg	0,586 ‡
PEF, % pred.	0,395
FEF _{75%} , L/seg	0,593 ‡
FEF _{50%} , L/seg	0,575 ‡
FEF _{50%} , % pred.	0,529 ‡
FEF _{25%} , L/seg	0,518 ‡
FIV ₁ , L	0,650 †
IC, L	0,414
Raw, kPa.seg/L	-0,551 ‡
Raw, % pred.	-0,387
TLC, L	0,221
TLC, % pred.	-0,484
FRC, L	-0,244
FRC, % pred.	-0,532 ‡
RV, L	-0,366
RV, % pred.	-0,520 ‡
FRC/TLC, %	-0,472
IC/TLC, %	0,480
RV/TLC, %	-0,478
P _I max, kPa	0,451
P _I max, % pred.	0,218
P _{0,1} , kPa	-0,627
V _T , L	-0,085
t _{TOT} , seg	0,259
t _i , seg	0,218
V _T /t _i , l/seg	-,132
t _i /t _{TOT}	0,133
TT _{mus}	-0,398
TLCO, mmol/min/kPa	0,394
TLCO, % pred.	0,535 ‡
TLCO/VA, mmol/min/kPa/l	-0,019
TLCO/VA, % pred.	-0,028

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 9, 10**). † correlación significativa a nivel de p<0,001; ‡ correlación significativa a nivel de p < 0,05

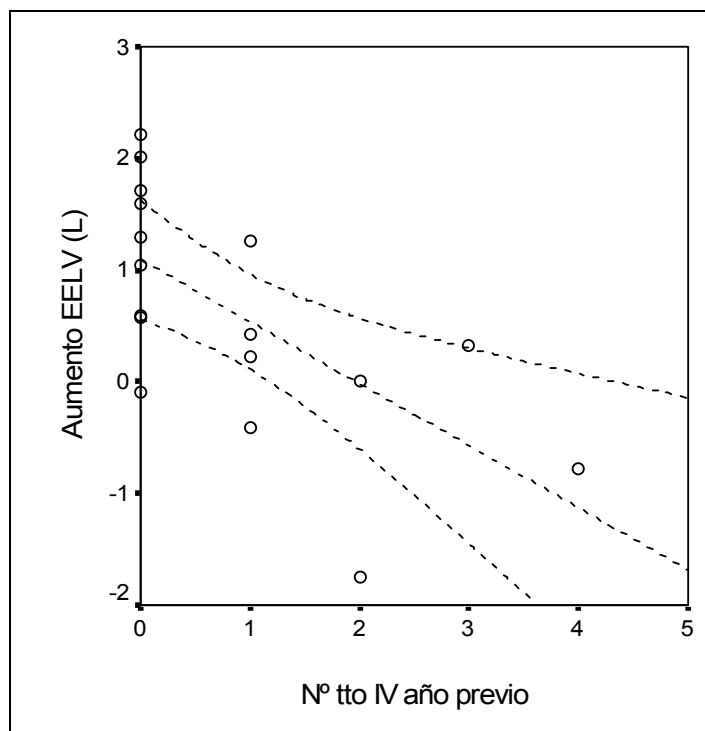


Figura 44. Relación entre el número de tratamientos intravenosos durante el año previo y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio en los pacientes con fibrosis quística ($r=-0,710$, $p=0,001$)

Tabla 27. Variables independientes relacionadas con el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio en enfermos con fibrosis quística*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	1,127	0,211		5,333	<0,001
Nº tratamientos IV el año previo	-0,464	0,147	-0,644	-3,151	0,007

*Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,373$, $p=0,007$)

G. VARIABLES CLÍNICAS, NUTRICIONALES, FUNCIONALES E INFLAMATORIAS RELACIONADAS CON LA DISTANCIA CAMINADA DURANTE SEIS MINUTOS

No se halló diferencia en la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de los seis minutos entre niños y niñas con fibrosis quística 582 (526-660) vs. 530 (421-583) m, $p=0,173$) ni entre pacientes colonizados o no por *Pseudomonas aeruginosa* (541 (421-614) vs. 582 (526-676) l, $p=0,222$).

Las **Tablas 28 y 29** muestran los resultados del análisis de correlación de la distancia caminada con las variables clínicas, nutricionales, inflamatorias y de función pulmonar en reposo. Se comprueba que mantiene una relación significativa directamente proporcional con el consumo de oxígeno basal, la concentración de IL-1 α en el condensado del aire exhalado, las capacidades vitales forzada y lenta, el FIV₁, la TLC, la fuerza de los músculos inspiratorios y la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Por el contrario, la distancia caminada en seis minutos mantiene una relación inversamente proporcional con el número de tratamientos intravenosos en el año previo y la concentración de IL-1 β en el condensado del aire exhalado.

Únicamente, la capacidad de difusión de monóxido de carbono (**Figura 45**) fue retenida en el modelo multivariante como predictora independiente de la distancia recorrida en seis minutos (**Tabla 30**).

RESULTADOS

Tabla 28. Relación de las características clínicas, nutricionales e inflamatorias de la fibrosis quística con la distancia caminada durante la prueba de la caminata de seis minutos *

	<i>Distancia caminada, metros</i>
Edad, años	0,103
IMC, Kg/m ²	0,340
Nº exacerbaciones año previo	-0,156
Nº ttos infecciones año previo	-0,096
Nº tto IV año previo	-0,620 †
Peso ideal, %	0,203
Masa magra, Kg	0,209
Masa magra, %	0,196
BCM Kg, % masa magra	0,466
V'O ₂ , ml/min	0,576 ‡
RQ	0,036
Oxid HC, Kcal	0,258
Oxid HC, gr	0,248
Oxid HC, %	0,042
Oxid G, Kcal	0,068
Oxid G, gr	0,068
Oxid G, %	-0,077
Oxid P, Kcal	0,617 †
Oxid P, gr	0,647 †
Oxid P, %	0,478
IL-2, pg/ml	0,342
IL-4, pg/ml	-0,288
IL-6, pg/ml	0,367
IL-8, pg/ml	0,315
IL-10, pg/ml	0,006
VEGF, pg/ml	0,277
INF-gamma, pg/ml	0,343
TNF-alfa, pg/ml	0,018
IL-1 alfa, pg/ml	0,078
IL-1 beta, pg/ml	-0,007
MCP-1, pg/ml	0,318
EGF, pg/ml	-0,009
IL-4 CAE, pg/ml	0,194
IL-6 CAE, pg/ml	0,494
IL-8 CAE, pg/ml	-0,696
VEGF CAE, pg/ml	-0,142
IFN-gamma CAE, pg/ml	0,431
IL-1 alfa CAE, pg/ml	0,551 ‡
IL-1 beta CAE, pg/ml	-0,755 ‡
MCP-1 CAE, pg/ml	-0,553
FENO, ppb	-0,203

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 1, 4-6**). † correlación significativa a nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa a nivel de $p < 0,05$

RESULTADOS

Tabla 29. Relación de las características funcionales de la fibrosis quística con la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos *

	<i>Distancia recorrida, metros</i>
FVC, L	0,533 ‡
FVC, % pred.	0,302
FEV ₁ , L	0,421
FEV ₁ , % pred.	0,232
FEV ₁ /FVC, %	-0,029
VC, L	0,527 ‡
FEV ₁ /VC, %	0,057
PEF, L/seg	0,295
PEF, % pred.	-0,033
FEF _{75%} , L/seg	0,083
FEF _{50%} , L/seg	0,271
FEF _{50%} , % pred.	0,148
FEF _{25%} , L/seg	0,113
FIV ₁ , L	0,520 ‡
IC, L	0,433
Raw, kPa.seg/L	-0,219
Raw, % pred.	0,059
TLC, L	0,494 ‡
TLC, % pred.	-0,226
FRC, L	0,121
FRC, % pred.	-0,346
RV, L	0,006
RV, % pred.	-0,292
FRC/TLC, %	-0,374
IC/TLC, %	0,376
RV/TLC, %	-0,295
Plmax, kPa	0,611 †
Plmax, % pred.	0,527 ‡
P _{0,1} , kPa	-0,472
V _T , L	0,451
t _{TOT} , seg	0,171
t _i , seg	0,429
V _T /t _i , l/seg	-0,002
t _i /t _{TOT}	0,451
TTmus	-0,373
TLCO, mmol/min/kPa	0,649 †
TLCO, % pred.	0,419
TLCO/VA, mmol/min/kPa/l	0,035
TLCO/VA, % pred.	0,001

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 9, 10**). † correlación significativa a nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa a nivel de $p < 0,05$

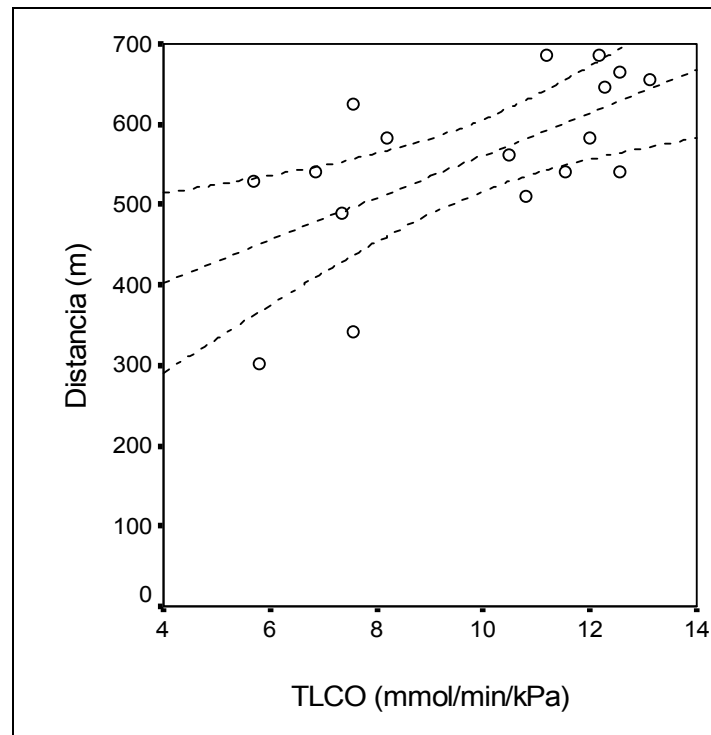


Figura 45. Relación entre la capacidad de difusión de monóxido de carbono (TLCO) y la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos ($r=-0,649$, $p=0,005$)

Tabla 30. Variables independientes relacionadas con la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos en los enfermos con fibrosis quística*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	292,044	88,838		3,363	0,005
TLCO, mmol/min/kPa	27,165	8,630	0,644	3,148	0,007

*Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,373$, $p=0,007$)

H. PRINCIPALES CONTRIBUYENTES A LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Cuando se analiza la relación de la tolerancia al ejercicio de los niños con fibrosis quística con sus principales parámetros de respuesta respiratoria, cardiovascular y metabólica (**Tabla 31**), resulta llamativo que el pulso de oxígeno pico es retenido en el modelo de regresión múltiple como predictor independiente del consumo de oxígeno pico (**Tabla 32**) (**Figura 46**).

Tabla 31. Relación de las variables de respuesta respiratoria, cardiocirculatoria y metabólica y la tolerancia al ejercicio de los enfermos con fibrosis quística*

	<i>V'O₂ pico, ml/min/Kg</i>
VE pico, l/min	0,720 †
Reserva ventilatoria, %	0,171
f pico, min ⁻¹	0,259
V _T pico, l	0,598 †
t _i /t _{OT} pico	0,366
VE/V'CO ₂ pico	-0,616 †
VE/V'O ₂ pico	-0,474 ‡
V _D /V _T pico, %	0,384
HR pico, min ⁻¹	0,341
Reserva cardiaca, min ⁻¹	-0,264
HR slope, 1/ml/Kg	-0,873 †
V'O ₂ /HR pico, ml	0,770 †
V'O ₂ slope (ml/min/w)	0,515 ‡
Umbral anaeróbico (%V'O ₂ máx)	0,197
SpO ₂ basal, %	0,178
SpO ₂ mínima, %	0,079
Aumento EELV, l	0,630 †

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tabla 12**). † correlación significativa a nivel de p<0,001; ‡ correlación significativa a nivel de p < 0,05

RESULTADOS

Tabla 32. Análisis de las variables de respuesta respiratoria, cardiocirculatoria y metabólica al ejercicio relacionadas independientemente con la tolerancia al mismo, identificada a través del consumo de oxígeno pico (en ml/min/Kg), en los niños con fibrosis quística*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	15,163	3,610		4,201	0,001
V'O ₂ /HR pico, ml	1,667	0,326	0,797	5,113	<0,001

*Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,611$, $p<0,001$)

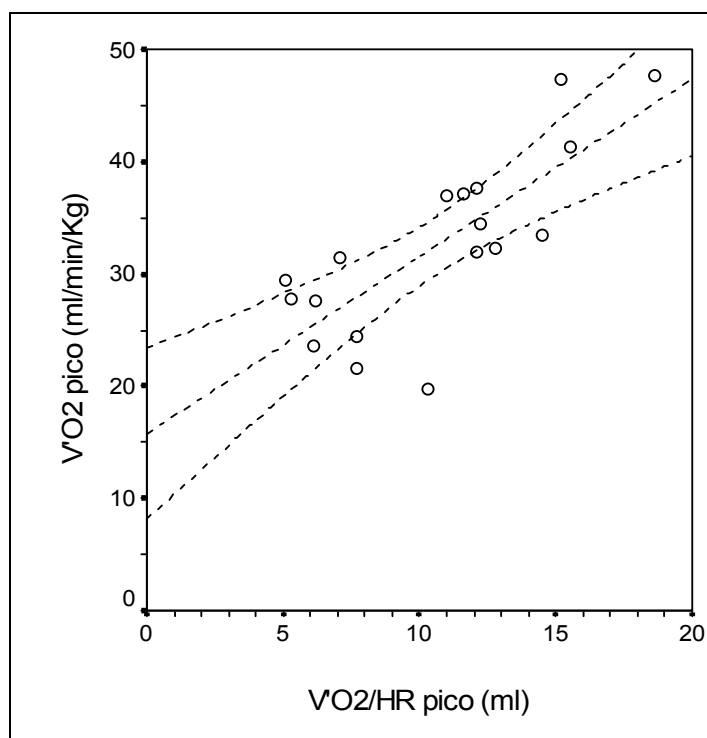


Figura 46. Relación entre el pulso de oxígeno (V'O₂/HR) pico y la tolerancia al ejercicio, evaluada mediante el consumo de oxígeno (V'O₂) pico ($r=0,770$, $p<0,001$)

Por dicho motivo, se han tratado de identificar criterios basales que se relacionen con el pulso de oxígeno alcanzado en ejercicio pico. Se halló una diferencia relacionada con el género, puesto que el pulso de oxígeno pico resultó ser mayor en los niños con fibrosis quística que en las niñas (12,1 (10,7-14,9) vs. 6,2 (5,2-7,7) ml, $p=0,004$).

Las **Tablas 33 y 34** presentan los coeficientes de correlación entre las variables recogidas en el estudio y el pulso de oxígeno pico. Cuando todas las identificadas como significativas en este análisis se incorporaron en un modelo multivariante, únicamente la masa magra fue retenida como variable independiente relacionada con el pulso de oxígeno pico (**Figura 47**) (**Tabla 35**). Dado que la reconocida relación del pulso de oxígeno con la configuración corporal podría minimizar otras posibles relaciones valorables, se repitió el mismo modelo con la inclusión de todas las variables significativas en el análisis univariante, salvo las medidas antropométricas (**Tabla 36**). De este modo, se comprobó que el pulso de oxígeno pico mantiene una relación significativa con la resistencia de las vías aéreas (**Figura 48**), la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (**Figura 49**), la concentración de interleucina-4 en condensado del aire exhalado (**Figura 50**) y el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo (**Figura 51**).

RESULTADOS

Tabla 33. Relación de las características clínicas, nutricionales e inflamatorias de la fibrosis quística con el pulso de oxígeno ($V'O_2/HR$) pico*

	<i>$V'O_2/HR$ pico, ml</i>
Edad, años	0,263
IMC, Kg/m ²	0,716 †
Nº exacerbaciones año previo	-0,059
Nº ttos infecciones año previo	-0,028
Nº tto IV año previo	-0,672 †
Peso ideal, %	0,439
Masa magra, Kg	0,627 †
Masa magra, %	0,147
BCM Kg, % masa magra	0,712 †
$V'O_2$, ml/min	0,643 †
RQ	0,017
Oxid HC, Kcal	0,402
Oxid HC, gr	0,421
Oxid HC, %	0,099
Oxid G, Kcal	0,004
Oxid G, gr	0,004
Oxid G, %	-0,148
Oxid P, Kcal	0,411
Oxid P, gr	0,611 †
Oxid P, %	-0,095
IL-2, pg/ml	0,109
IL-4, pg/ml	-0,475
IL-6, pg/ml	0,108
IL-8, pg/ml	-0,093
IL-10, pg/ml	0,027
VEGF, pg/ml	-0,389
INF-gamma, pg/ml	0,059
TNF-alfa, pg/ml	-0,019
IL-1 alfa, pg/ml	-0,207
IL-1 beta, pg/ml	-0,283
MCP-1, pg/ml	-0,035
EGF, pg/ml	0,041
IL-4 CAE, pg/ml	0,140
IL-6 CAE, pg/ml	0,833 ‡
IL-8 CAE, pg/ml	-0,522
VEGF CAE, pg/ml	-0,277
IFN-gamma CAE, pg/ml	0,131
IL-1 alfa CAE, pg/ml	0,342
IL-1 beta CAE, pg/ml	-0,379
MCP-1 CAE, pg/ml	0,205
FENO, ppb	-0,050

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 1, 4-6**). † correlación significativa a nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa a nivel de $p < 0,05$

RESULTADOS

Tabla 34. Relación de las características funcionales de la fibrosis quística con con el pulso de oxígeno ($V'O_2/HR$) pico *

	$V'O_2/HR$ pico, ml
FVC, L	0,853 †
FVC, % pred.	0,527 ‡
FEV ₁ , L	0,786 †
FEV ₁ , % pred.	0,539 ‡
FEV ₁ /FVC, %	0,390
VC, L	0,861 †
FEV ₁ /VC, %	0,447
PEF, L/seg	0,804 †
PEF, % pred.	0,324
FEF _{75%} , L/seg	0,604 †
FEF _{50%} , L/seg	0,735 †
FEF _{50%} , % pred.	0,528 ‡
FEF _{25%} , L/seg	0,626 †
FIV ₁ , L	0,846 †
IC, L	0,769 †
Raw, kPa.seg/L	-0,755 †
Raw, % pred.	-0,439
TLC, L	0,728 †
TLC, % pred.	-0,265
FRC, L	0,199
FRC, % pred.	-0,706 †
RV, L	-0,124
RV, % pred.	-0,538 ‡
FRC/TLC, %	-0,584 ‡
IC/TLC, %	0,582 ‡
RV/TLC, %	-0,566 ‡
P _{lmax} , kPa	0,682 †
P _{lmax} , % pred.	0,322
P _{0,1} , kPa	-0,587 ‡
V _T , L	0,350
t _{TOT} , seg	0,374
t _i , seg	0,510 ‡
V _T /t _i , l/seg	-0,039
t _i /t _{TOT}	0,210
TT _{mus}	-0,418
TLCO, mmol/min/kPa	0,706 †
TLCO, % pred.	0,166
TLCO/VA, mmol/min/kPa/l	-0,399
TLCO/VA, % pred.	-0,322

*Se presentan los coeficientes de correlación de Spearman. Abreviaturas (ver **Tablas 9, 10**). † correlación significativa a nivel de $p < 0,001$; ‡ correlación significativa a nivel de $p < 0,05$

RESULTADOS

Tabla 35. Variables independientes relacionadas con el pulso de oxígeno pico ($\dot{V}O_2/\text{HR}$ pico, en ml) durante el ejercicio en la fibrosis quística. Modelo con la inclusión de todas las variables significativas en el análisis de relación bivalente *

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	-6,587	4,212		-1,564	0,193
Masa magra, Kg	0,395	0,093	0,904	4,230	0,013

*Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,772$, $p<0,013$)

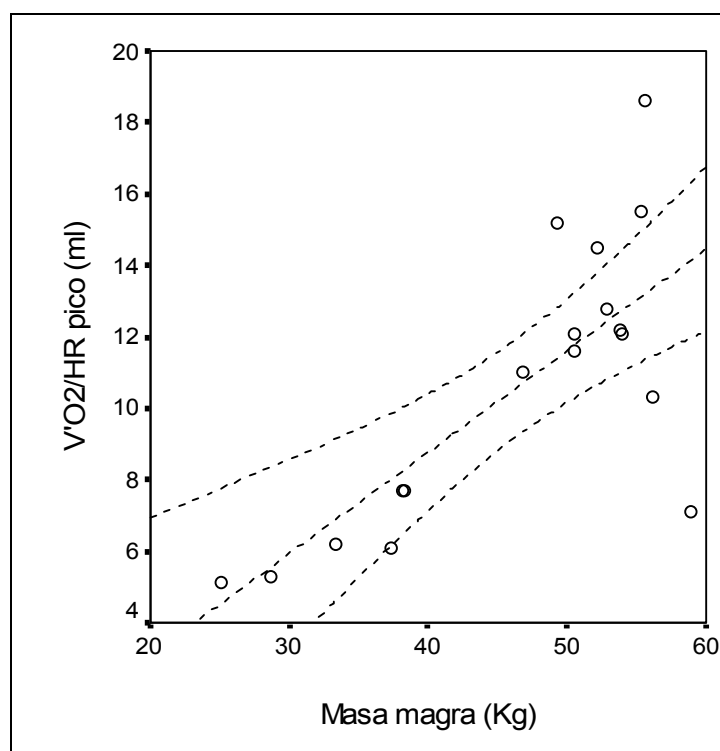


Figura 47. Relación entre la masa magra y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/\text{HR}$) pico ($r=0,627$, $p=0,002$)

RESULTADOS

Tabla 36. Variables independientes relacionadas con el pulso de oxígeno pico ($\dot{V}O_2/\text{HR}$ pico, en ml) durante el ejercicio en la fibrosis quística. Modelo con la inclusión de todas las variables significativas en el análisis de relación bivalente, salvo las medidas antropométricas*

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	-17,388	0,602		-28,891	0,022
Raw, kPa.s/l	-11,903	0,079	-0,842	-151,568	0,004
RV/TLC, %	0,165	0,001	0,547	203,347	0,003
IL-6 en CAE, pg/ml	66,052	1,811	0,204	36,474	0,017
FIV ₁ , l	0,780	0,034	0,203	22,851	0,028

*Se presentan los resultados del modelo de regresión lineal múltiple escalonada ($r^2=0,999$, $p=0,003$)

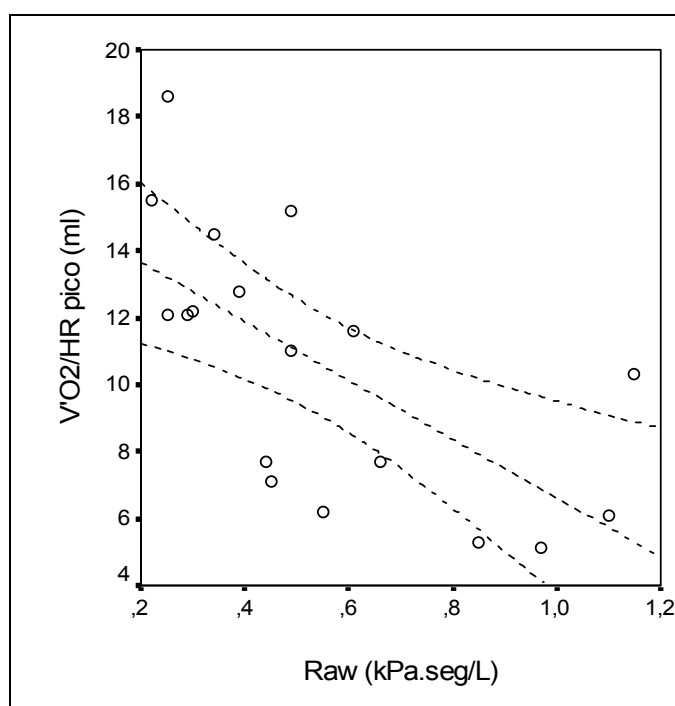


Figura 48. Relación entre la resistencia de las vías aéreas (Raw) y el pulso de oxígeno ($\dot{V}O_2/\text{HR}$) pico ($r=-0,755$, $p<0,001$)

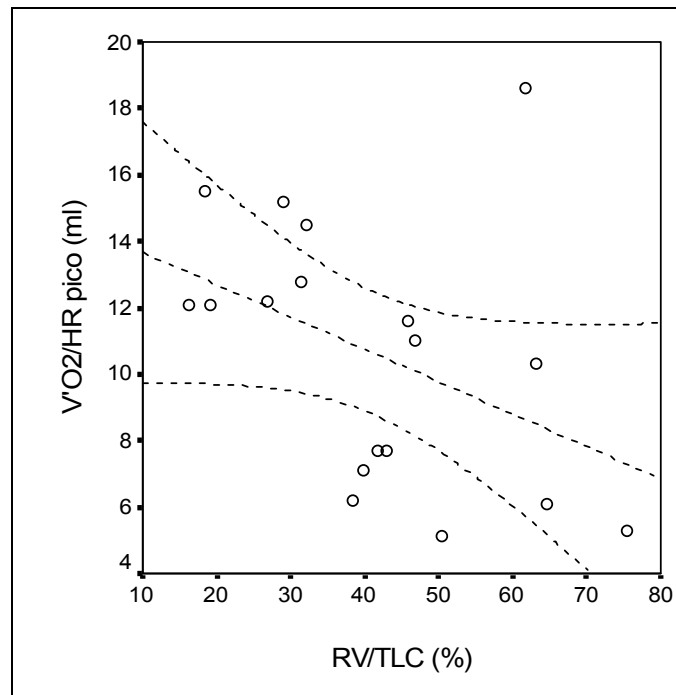


Figura 49. Relación entre la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC) y el pulso de oxígeno ($V'O_2/HR$) pico ($r=-0,566$, $p=0,014$)

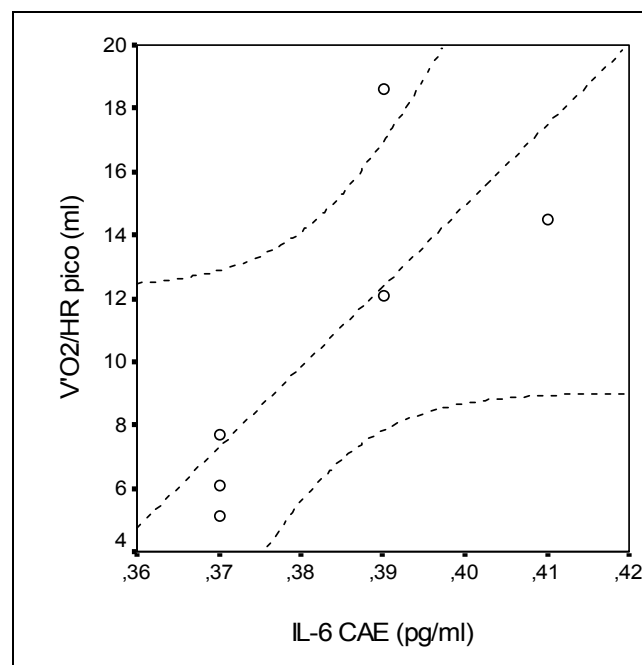


Figura 50. Relación entre la concentración de interleucina-6 (IL-6) en el condensado del aire exhalado (CAE) y el pulso de oxígeno ($V'O_2/HR$) pico ($r=0,833$, $p=0,039$)

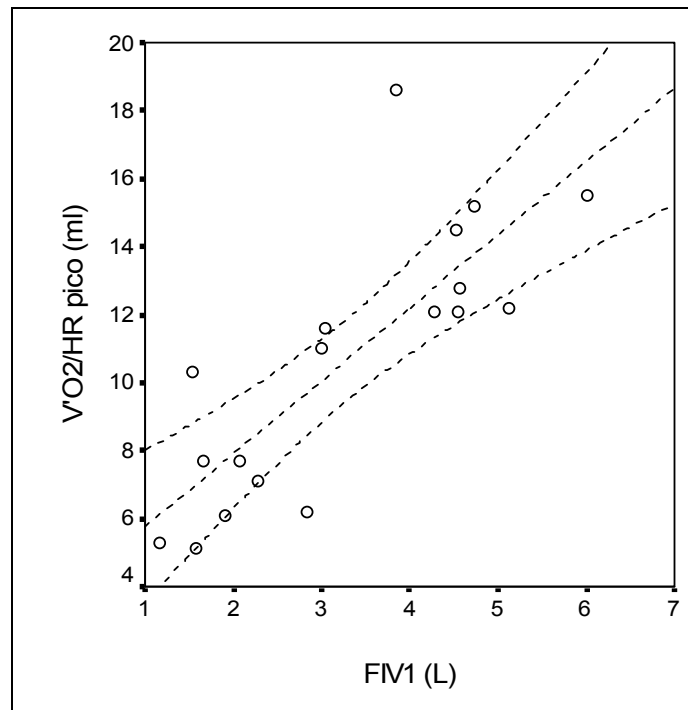


Figura 51. Relación entre el volumen inspiratorio forzado en un segundo (FIV₁) y el pulso de oxígeno (V'O₂/HR) pico ($r=0,846$, $p<0,001$)

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

A. DISCUSION DE LOS MÉTODOS

Diversos aspectos relacionados con la metodología de nuestro estudio requieren un comentario específico.

1. Sujetos del estudio

Consideramos que los niños seleccionados con fibrosis quística constituyen una muestra representativa de la población global de enfermos. Los pacientes del estudio pertenecen al grupo de enfermos controlados periódicamente en la Unida de Fibrosis Quística de la Sección de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz y proceden tanto de la comunidad autónoma de Madrid como de otras comunidades, al ser nuestro Hospital un centro de referencia en esta enfermedad. Por otra parte, el grupo de enfermos con fibrosis quística abarca un amplio espectro de niños de ambos sexos y con un intervalo de edad relativamente amplio. Además, los resultados de los estudios genéticos se ajustan a las mutaciones más frecuentes en nuestra población⁹.

No obstante, deberían ser considerados algunos posibles limitantes. Se trata de una población pediátrica, por lo que nuestros resultados no permiten evaluar la evolución a largo plazo de la enfermedad, ya que los patrones de colonización y de función pulmonar se modifican con la edad. Por tanto, nuestros

resultados no pueden extrapolarse a la población adulta. La inclusión de enfermos en tratamiento con corticosteroides inhalados también puede ser una fuente de controversia. Estos fármacos se han incorporado en los últimos años en el tratamiento de la fibrosis quística, como ha sucedido con otras enfermedades respiratorias con una base patogénica de tipo inflamatorio. Sin embargo, su utilización en estos enfermos todavía resulta limitada. El *Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis*¹¹⁵ que evaluó el tratamiento en 12.622 pacientes con fibrosis quística durante un periodo de un año, comprobó que sólo el 25,9% de estos pacientes utilizaba corticoides inhalados. Además, un reciente metaanálisis¹¹⁶ concluye que no existe suficiente evidencia para establecer si son beneficiosos en la fibrosis quística y además, a diferencia de lo que sucede en la EPOC, no existe efecto de exacerbación con su retirada. El impacto real de los corticoides inhalados sobre los niveles de los biomarcadores no es del todo conocido. Aunque no se dispone de esta información en la fibrosis quística, en la EPOC moderada-grave se ha descrito que un mes de tratamiento con fluticasona sola o en combinación con salmeterol no reduce las concentraciones séricas de proteína C reactiva ni de IL-6¹¹⁷.

En cuanto a la tolerancia al ejercicio, la existencia de un deterioro muy acusado de la enfermedad que impida el ejercicio en el cicloergómetro también fue un motivo de exclusión. La potencial exclusión del estudio al grupo de enfermos más graves, podría originar una infravaloración del verdadero impacto de la enfermedad sobre la tolerancia al ejercicio.

Con respecto al grupo control, cabe destacar que su selección se realizó mediante el reclutamiento de voluntarios sanos. Lo ideal sería realizar un estudio poblacional, pero esta situación se consideró poco viable debido al pequeño tamaño muestral necesario y a la necesidad de homogeneizar el grupo control por la talla. Dado que esta variable no está incluida en los registros censales, supondría la necesidad de seleccionar a un elevado número de sujetos controles para garantizar la homogeneidad en esta variable. Por estas consideraciones, se optó por una alternativa de selección de voluntarios sanos. Para evitar sesgos en este proceso, se desestimaron niños relacionados con profesionales hospitalarios, jóvenes institucionalizados o que tuvieran cualquier grado de relación con los pacientes del estudio. No obstante, consideramos que esta muestra es válida y como medida indirecta del control de calidad de selección del grupo control, se puede considerar que sus volúmenes pulmonares dinámicos y estáticos eran similares a los correspondientes al mismo estrato de género y edad del grupo de referencia de nuestro laboratorio, que ha sido utilizado para la determinación de diferentes valores de referencia^{118,119}.

Por último, es importante destacar que los dos grupos del estudio son homogéneos en género, edad y talla, que resultan ser los principales determinantes de la función pulmonar. Sin embargo no se ha buscado que los grupos resultasen homogéneos para el peso, índice de masa corporal ni área de superficie corporal. Como se refleja en la tabla 3, estos parámetros resultaron menores en el grupo de fibrosis quística que en los controles, reflejando la repercusión de la enfermedad sobre el estado nutricional. Hemos decidido no

controlar estas variables en la composición de los grupos para realizar una evaluación integral de la repercusión de la tolerancia al ejercicio sin eliminar variables que son un reflejo manifiesto de su repercusión digestiva. En la mayoría de las series de referencia de niños y adolescentes, la contribución del peso en las ecuaciones de predicción de distintas variables de función pulmonar es muy discreta o nula¹²⁰. Además, la principal variable para determinar la tolerancia al ejercicio, el consumo de oxígeno pico, se expresa corregida por el peso corporal. En esta situación, un menor peso en el grupo de fibrosis quística podría en última estancia disminuir las diferencias con respecto al grupo control, minimizando el efecto de la enfermedad sobre la tolerancia al ejercicio en lugar de incrementarlo.

2. Diseño

Por razones de factibilidad, se ha optado por un diseño transversal, con objeto de obtener una estimación de las variables analizadas en un momento concreto de la evolución de los enfermos. Resulta claro que un diseño longitudinal, con la repetición de estas medidas a lo largo de los años, podría proporcionar una información adicional sobre la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, la realización de un estudio de estas características trasciende de las posibilidades del presente proyecto. Consideramos, no obstante, que el diseño planteado satisface sobradamente los objetivos del estudio. Además resulta conveniente insistir en que todos los enfermos fueron incluidos en el estudio durante un periodo de estabilidad clínica.

Aunque menos manifiesto que en otras enfermedades respiratorias, la selección de pacientes podría estar sujeta a un efecto estacional si se hubiese realizado en un corto periodo de tiempo. Debido a la limitada prevalencia de la enfermedad y a la disponibilidad de los pacientes, el periodo necesario para reclutar a todos los pacientes con fibrosis quística que participaron fue de 16 meses. Creemos que este margen de tiempo resulta suficientemente prolongado, abarcando la repetición de los ciclos estacionales, para atenuar alguna posible influencia derivada del momento de la selección.

3. Determinaciones

La información relativa al número de infecciones, tratamientos intravenosos u hospitalizaciones se recogió directamente de la historia clínica de cada paciente. En ningún caso se interrogó a los pacientes sobre esta cuestión en el momento de su inclusión en el estudio, para evitar errores relacionados con su propia capacidad de recuerdo o percepción de la enfermedad.

a. Valoración antropométrica

Aunque el índice de masa corporal (IMC) es un parámetro válido para la evaluación nutricional de la fibrosis quística¹²¹, hemos utilizado de forma adicional una estimación de la masa magra mediante bioimpedancia. La bioimpedancia es un método sencillo e inocuo que aporta información directa acerca de los distintos compartimentos (magro, graso, agua corporal total y masa celular corporal). Está

basado en el principio de que una corriente eléctrica pasa mejor a través del compartimento magro que por el graso, ya que aquel contiene casi todo el agua corporal y los electrolitos conductores del organismo.

Además, en la fibrosis quística, se ha descrito que la masa magra guarda una mejor relación con el deterioro de la función pulmonar que el IMC¹²², así como con la inflamación sistémica¹²³.

Para la valoración de la composición corporal algunos autores utilizan la DEXA (*dual-energy X ray-absorptiometry*) en lugar de la impedancia¹²⁴. Con este método se determinan no sólo la masa magra y la masa grasa sino también la densidad mineral ósea mediante dos haces de rayos de baja intensidad que generan fotones que se absorben de manera diferente según el tejido. Sin embargo hemos preferido recurrir a la impedancia por disponer de más información de este procedimiento en la fibrosis quística, dado que la utilización de la DEXA todavía está poco contratada en los pacientes con fibrosis quística^{125,126}.

b. Determinación de biomarcadores

Para el análisis de la actividad inflamatoria en las vías aéreas, se ha utilizado el condensado del aire exhalado. Se trata de una técnica sencilla para obtener muestras del tracto respiratorio inferior, sin tener que utilizar técnicas invasivas como el lavado broncoalveolar. Además, el procedimiento se realiza en condiciones basales, respirando a volumen corriente a través de una boquilla.

Entre sus ventajas destacan su simplicidad y elevada reproducibilidad. Se obtiene un volumen considerable de muestra de 1-3 ml que a diferencia del lavado broncoalveolar, no está diluida. Además, su carácter no invasivo permite su empleo secuencial en estudios longitudinales¹²⁸.

En cuanto a sus limitaciones, todavía no se ha alcanzado una estandarización absoluta del procedimiento y el resultado final se podría alterar por contaminación de la muestra o volatilización de las partículas¹²⁹. No obstante, ya se ha desarrollado una propuesta de normativa¹³⁰ y la variabilidad de los resultados resulta aceptable¹³¹. En nuestro caso, la ventaja adicional es la de controlar la recogida de la muestra por el volumen ventilado, con lo que se puede valorar su dependencia de la ventilación.

La elección de los biomarcadores utilizados en el presente estudio pretende proporcionar información de la reacción inflamatoria en un espectro muy considerable de su desarrollo y abarcar diversas vías inflamatorias, además de ser los más utilizados en la literatura previa^{34,37,38}.

El reactivo específico utilizado fue seleccionado por ser un procedimiento contrastado en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario La Paz, con una alta sensibilidad y escasa variabilidad. Además, la posibilidad de realizar todas las determinaciones con un mismo reactivo, minimiza la variabilidad entre las muestras y disminuye las oscilaciones relacionadas con los procedimientos técnicos.

c. Prueba de ejercicio progresivo

Para evaluar la capacidad del ejercicio pueden usarse diferentes pruebas, cuya elección dependerá de los objetivos que se pretenda conseguir. Su objetivo principal es provocar un incremento de los requerimientos energéticos mediante una carga controlada, para evaluar la reserva funcional de los órganos y sistemas involucrados en la respuesta al ejercicio, obteniéndose información que no aportan otras pruebas funcionales respiratorias. Existen normativas de las principales sociedades médicas de patología respiratoria en la que se especifican las indicaciones, estandarización e interpretación de la prueba⁶²⁻⁶⁴. La prueba de esfuerzo se puede realizar de forma incremental o a carga constante. En la población pediátrica se emplean habitualmente las pruebas incrementales utilizando cicloergómetro o tapiz rodante.

La prueba de esfuerzo se basa en que los sistemas respiratorio y cardiovascular se afectan rápidamente bajo situaciones de estrés. El ejercicio fuerza a estos sistemas a los límites de su capacidad y se observan distintos patrones de respuesta según diferentes patologías. Comparados con los sujetos normales, los que padecen patología pulmonar, cardiovascular y metabólica tienen una tolerancia disminuida al ejercicio con anormalidades en la adaptación fisiológica al ejercicio.

Con respecto a la patología pulmonar, esta prueba nos aporta información tanto funcional como pronóstica en diversas enfermedades respiratorias⁷⁸.

En los últimos años, cada vez cobra mayor importancia la realización periódica de la prueba de esfuerzo en los pacientes pediátricos con fibrosis quística, para valorar tanto la capacidad funcional como la gravedad⁶⁵ y el valor pronóstico⁷⁶.

En la fibrosis quística se ha atribuido la intolerancia al ejercicio a diversos factores como el estado nutricional⁷⁷, a la función pulmonar e incluso a una posible afectación muscular¹³² por el defecto genético¹³³.

Desde el punto de vista funcional respiratorio, es de destacar la posibilidad de identificar con esta técnica la identificación de la hiperinsuflación dinámica que desarrollan estos pacientes durante el ejercicio y que condicionan una limitación al esfuerzo.

De forma tradicional, el estudio de la limitación al esfuerzo se ha llevado a cabo por medio del análisis de la reserva ventilatoria. Dicho parámetro refleja la proximidad de la ventilación minuto alcanzada durante el ejercicio (demanda ventilatoria) y la máxima ventilación voluntaria (capacidad ventilatoria). Una de las limitaciones de este método radica en que la reserva ventilatoria depende de múltiples factores, unos responsables de la demanda ventilatoria (como la demanda metabólica, el peso corporal o el modo de ejercicio) y otros de la

capacidad ventilatoria (como factores mecánicos, función de los músculos respiratorios, factores genéticos o la edad, entre otros).

La comparación de las curvas flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio con la curva flujo-volumen máxima proporciona más información que el estudio de la reserva ventilatoria. Permite determinar el origen y la magnitud de la limitación ventilatoria, así como la estrategia ventilatoria adoptada durante el ejercicio (volumen corriente, volumen pulmonar tele-espiratorio, relación tiempo inspiratorio-tiempo total)¹¹⁰. La capacidad ventilatoria definida de esta manera tiene en cuenta la regulación dinámica del patrón respiratorio y los cambios en el tono de la vía aérea durante el ejercicio y aporta un índice visual de la relación entre la demanda y la reserva ventilatoria.

Por último, dado que la limitación al flujo espiratorio da lugar a la hiperinsuflación dinámica y ésta es la consecuencia del aumento de trabajo respiratorio y el deterioro de la función de los músculos respiratorios durante el ejercicio, el estudio de la producción de la hiperinsuflación dinámica puede ser un buen método de la valoración de la limitación al ejercicio. Aportando información acerca de la estrategia adoptada durante el ejercicio y permitiendo cuantificar el grado de hiperinsuflación producida. Es de destacar que existen en la actualidad pocas evidencias previas sobre estos procedimientos en las personas con fibrosis quística.

A modo de conclusión, se podría considerar que nuestro estudio presenta algunas debilidades. Sólo hemos incluido a niños y adolescentes, por lo que nuestra información se circunscribe a un periodo evolutivo concreto de la fibrosis quística. No tenemos datos sobre la evolución en la edad adulta de la enfermedad. Además, no es un estudio longitudinal, por lo que no podemos evaluar el impacto de estas relaciones en la historia natural de la fibrosis quística.

Sin embargo, también creemos oportuno destacar algunas fortalezas. Se trata de un grupo clínico poco seleccionado, que refleja la situación real de estos enfermos, adaptados al tratamiento convencional recomendado. En el estudio de nuestros pacientes y controles, se ha realizado una evaluación funcional íntegra, contemplando la interacción entre las diversas funciones respiratorias. Además, consideramos que aporta información novedosa en relación con la determinación de diversos biomarcadores en el condensado aire exhalado y sangre periférica, así como por el análisis de hiperinsuflación dinámica y sus implicaciones clínico-funcionales.

B. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

1. Situación funcional de los enfermos con fibrosis quística

La *función pulmonar* convencional muestra una disminución de los volúmenes pulmonares dinámicos (**Tabla7**). Mientras que ningún sujeto del grupo control mostraba un patrón espirométrico obstructivo, seis enfermos con fibrosis quística (33%) presentaban ya una alteración ventilatoria obstructiva. Los restantes parámetros de la función pulmonar convencional en reposo también sufrían diversas alteraciones. Los niños con fibrosis quística mostraban un incremento de la resistencia de las vías aéreas. Aunque la capacidad pulmonar total era similar en los dos grupos, los enfermos presentaban evidencia de hiperinsuflación estática, reflejada por valores más elevados de la capacidad residual funcional (FRC) y del cociente FRC/TLC así como un cociente de capacidad inspiratoria (IC)/TLC disminuido. Asimismo, el incremento de volumen residual (RV) y la relación RV/TLC confirma también la existencia de atrapamiento aéreo en el grupo de fibrosis quística. Estos datos son concordantes con la repercusión clásica de la enfermedad. De hecho, la exploración funcional pulmonar convencional detecta, desde fases precoces de la fibrosis quística, parámetros de obstrucción bronquial con atrapamiento aéreo, que empeoran a medida que progresa la enfermedad^{134,135}.

En diversas publicaciones^{65,136}, señalan que los pacientes con fibrosis quística malgastan gran parte de la ventilación en espacio muerto, por lo que podría existir un cierto trastorno del intercambio de gases. Sin embargo, los niños que hemos incluido en el estudio todavía no han sufrido una disminución en la capacidad de difusión pulmonar (**Tabla 8**), por lo que interpretamos que se encuentran en una fase todavía poco avanzada de la afectación pulmonar por la fibrosis quística.

La ***afectación de la musculatura respiratoria*** constituye un aspecto particularmente interesante en nuestro estudio. Los niños que hemos reclutado muestran una disminución de la fuerza de los músculos inspiratorios (**Tabla 8**), hallazgo que resulta concordante con lo descrito previamente por otros autores¹³⁷. Además, los niños con fibrosis quística tienen un índice de tensión-tiempo de los músculos inspiratorios superior al de los controles sanos. Esto indica que sus músculos inspiratorios tienen una menor reserva funcional y que algunos pacientes podrían aproximarse al umbral de riesgo de fatiga, aún cuando su deterioro de la fuerza muscular inspiratorio es leve. De hecho, el trabajo respiratorio ocasionado por la inspiración con tapones de moco en las vías aéreas, la hiperinsuflación, la tos, la pérdida de masa magra etc., pueden ser factores que afecten a la reserva funcional de los músculos en estos enfermos.

A su vez, este hallazgo proporciona una posible justificación para un dilema que se viene planteando desde hace tiempo en la fibrosis quística. Aún sin existir un grado muy acusado de debilidad muscular, el entrenamiento de los músculos

respiratorios resulta beneficioso para estos pacientes, mejorando tanto su función pulmonar convencional como la tolerancia al ejercicio^{138,139}.

2. Biomarcadores inflamatorios

Con respecto a la situación inflamatoria a nivel sistémico, los biomarcadores analizados en sangre periférica muestran en el grupo de fibrosis quística, un patrón proinflamatorio caracterizado por una elevación significativa del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y de las interleucinas proinflamatorias IL-6 e IL-8, así como una disminución de la citoquina anti-inflamatoria IL-10. También resulta llamativo el aumento de la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP)-1 y del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (**Tabla 9**). Este hallazgo concuerda con las publicaciones existentes¹⁴⁰.

La respuesta inflamatoria detectada a nivel sistémico tiene curiosamente una menor expresión que la detectada en las vías aéreas (**Tabla 10**). No obstante, se comprueba que los enfermos con fibrosis quística presentan concentraciones de IL-8, IL-1 β y MCP-1 en el condensado del aire exhalado superiores a las de los sujetos control (**Figuras 18-20**). Por el contrario, la disminución de la expresión de IL-10 en el condensado del aire exhalado de los niños con fibrosis quística no llega a alcanzar nivel estadístico.

Las citoquinas o citocinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por linfocitos y macrófagos activados, pero también pueden ser secretadas por leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, epiteliales y tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca, se denominan linfocinas (linfocitos), monocinas (monocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es la regulación de la inflamación y se diferencian en citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.

Las principales citoquinas proinflamatorias que actúan en la respuesta específica o inflamación son la IL-1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-12, IL-16 e interferones. Entre las citoquinas antiinflamatorias, destaca el papel de la IL-10, que suprime la activación de los macrófagos e inhibe la producción de IFN- γ por las células Th1y NK y de otra citoquina poderosamente antiinflamatoria: el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) cuyo aumento de actividad puede ocasionar consecuencias indeseables como fibrosis y angiogénesis.

El VEGF (*vascular endothelial growth factor* o factor vascular de crecimiento endotelial) es expresado principalmente en las células endoteliales y macrófagos.

Su producción se induce por la hipoxemia y la inflamación. Se encuentra en todos los tejidos vascularizados por lo que se asume que en todos los tejidos hay una producción potencial de VEGF, es especialmente mitógeno y es el promotor de la angiogénesis¹⁴¹. En la fibrosis quística debido a la infección e inflamación, existe una degradación proteolítica de elastina, colágeno y fibronectina en la matriz tisular que conlleva la destrucción de la arquitectura del tejido bronquial produciendo bronquiectasias. La circulación bronquial está aumentada y la angiogénesis mediada por el VEGF puede jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad pulmonar. Se ha detectado un aumento de la expresión de diversos factores de crecimiento en la fibrosis quística que, sin embargo, son incapaces de contrarrestar el daño estructural¹⁴².

La MCP-1 (proteína quimiotáctica para los monocitos-1) se encuentra relacionada con enfermedades respiratorias infecciosas e inflamatorias ya que induce la expresión de las integrinas requeridas para la quimiotaxis, la liberación de los gránulos por las células NK y los linfocitos T CD8+. La elevación de la MCP-1, es concordante con lo referido por otros autores en muestras de esputo de adultos con fibrosis quística¹⁴³. Esta citoquina se produce tras la estimulación de los monocitos-macrófagos por el lipopolisacárido de las paredes bacterianas¹⁴⁴ y tendría un papel importante en la amplificación y perpetuación de la respuesta inflamatoria. Incluso, existe evidencia de supresión de la misma con algunos antibióticos como la doxiciclina¹⁴⁵.

Existen dos patrones de respuesta inflamatoria diferenciados: IL-6 e IL-8 vs. IL-4. El primero parece tener más relación con los procesos inflamatorios de predominio macrófago-neutrófilico, mientras que en los segundos parecen intervenir más los linfocitos y en la fibrosis quística se relaciona con el riesgo de desarrollar aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)^{146,147}. En nuestros pacientes, parece evidente que prima la activación de la vía IL-6 e IL-8 sobre la IL-4.

El estudio de biomarcadores en el condensado del aire exhalado parecía un método prometedor para la obtención de información sobre el grado de inflamación de las vías aéreas, ya que sería útil para valorar la gravedad e incluso como parámetro de reagudización^{45,148}. En esta muestra, se ha descrito un aumento de la concentración de gamma-interferón (INF- γ), nitritos, 8-isoprostano⁴⁵ e IL-8 y una disminución del óxido nítrico y del pH^{35,36}. No obstante, se necesitan aún más estudios para confirmar el papel de los biomarcadores en el condensado del aire exhalado de los enfermos con fibrosis quística.

Por último, destacar que llama la atención que no existe una buena correlación entre la infección sistémica y local. La fibrosis quística es una enfermedad sistémica, pero con una reacción inflamatoria especialmente circunscrita a las vías aéreas. Cuando analizamos nuestros resultados comparando las relaciones existentes entre las concentraciones de biomarcadores en suero y en CAE en el grupo de fibrosis quística (**Tabla 11**), se identifica una

respuesta de carácter bicompartimental. Únicamente, se han hallado relaciones significativas entre la IL-4 en CAE y IL-10 en suero (**Figura 22**), IL-8 en CAE e IL-6 en suero (**Figura 23**), entre el VEGF en CAE y la IL-10 en suero (**Figura 24**), entre el VEGF en CAE y la IL- β en suero (**Figura 25**) y entre la FENO y la MCP-1 (**Figura 26**). Por el contrario, y aunque en los sujetos sanos tampoco es completamente concordante, destaca una buena correlación entre los dos compartimentos en la IL-6, IL-8 y MPC-1.

3. Tolerancia al ejercicio

a. Prueba de la caminata de 6 minutos

Cuando evaluamos la tolerancia al ejercicio con la prueba de la caminata, los enfermos con fibrosis quística de nuestro estudio no muestran una diferencia significativa en la distancia recorrida con respecto al grupo control. Esto puede ser debido varios factores: son grupos pequeños, son sujetos muy jóvenes con una gran motivación, con un deterioro funcional aún no muy acusado y sin una comorbilidad relevante que contribuya a delimitar la capacidad de deambulación.

Se intuyen sin embargo, algunos cambios más sensibles en cuanto a la percepción de la disnea, incremento de la disnea en relación con la distancia recorrida y mayor desaturación.

b. Evidencia de la disminución de la capacidad de ejercicio

En los sujetos con fibrosis quística, se objetiva una disminución de la carga de trabajo pico (W pico), del consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) y del umbral anaeróbico (AT), en concordancia con lo referido por otros autores^{74,149}.

El $\dot{V}O_2$ pico es uno de los parámetros más importantes, ya que indica la máxima capacidad cardiorrespiratoria de una persona, es el máximo volumen de oxígeno consumido por unidad de tiempo relativo a la masa corporal y es el mejor indicador de condición física. No sólo indica el deterioro de la función pulmonar como el FEV₁, sino que refleja el transporte y utilización de oxígeno. Por tanto, su alteración refleja el efecto de la enfermedad sobre múltiples sistemas, el nivel de la enfermedad y es un parámetro que sirve como predictor de mortalidad⁷⁴ no sólo en valores absolutos, sino en el descenso anual, como publicaron Pianosi et al. en un estudio longitudinal realizado en niños con fibrosis quística⁷⁶.

El ejercicio implica un aumento de la demanda de oxígeno, ante la que el organismo pone en marcha mecanismos para transportar el oxígeno desde la atmósfera a la mitocondria y para ello intervienen diversos sistemas. A nivel pulmonar, se realiza la ventilación con intercambio de gases. A nivel cardiovascular, aumenta el débito cardíaco y a nivel muscular, aumenta la extracción de oxígeno y se homogenizan las relaciones entre perfusión y consumo de oxígeno.

En la fibrosis quística, la mayor afectación es a nivel pulmonar, pero no es el único factor limitante, ya que enfermos que con una función pulmonar similar en reposo, tienen una gran diferencia en la tolerancia al ejercicio. A continuación, se exponen los distintos factores que se han relacionado con la tolerancia al ejercicio comparándolos con los resultados de nuestro estudio.

En situación de reposo, no se detectan diferencias a nivel de frecuencia respiratoria, ventilación minuto (VE) o espacio muerto en el grupo de fibrosis quística (**Tabla 14**). Sin embargo, durante el ejercicio, los pacientes con fibrosis quística tienen una clara limitación para aumentar su volumen corriente (**Figura 29**), lo que les obliga a incrementar desproporcionadamente su frecuencia respiratoria para lograr satisfacer las demandas ventilatorias (**Tabla 14**). Además, nuestros enfermos tienen un mayor equivalente ventilatorio de CO₂ (VE/V'CO₂) en ejercicio pico (**Figura 30**), que refleja una limitación en el intercambio gaseoso, probablemente secundaria a un mayor efecto espacio muerto (**Figura 31**).

También se comprueba que muchos enfermos con fibrosis quística desarrollan hiperinsuflación dinámica, aunque sólo experimentan un incremento del volumen pulmonar teleespiratorio ((EELV) (**Figura 32**) sin cambios significativos en el volumen pulmonar teleinspiratorio (EILV) (**Tabla 14**). Este comportamiento, que resulta diferente a la EPOC, podría justificarse por una limitación para el incremento de volumen corriente (V_T) secundaria al incremento de la retracción pulmonar que origina la presencia de bronquiectasias en el parénquima pulmonar.

En condiciones normales, durante el ejercicio se produce un descenso de EELV con el fin de mantener una situación óptima de la curva flujo-volumen. Sin embargo, en diversas enfermedades respiratorias este mecanismo falla, y el aumento del EELV durante el ejercicio hace que la adaptación ventilatoria fracase. En esta situación, la mecánica respiratoria se ve obligada a trabajar a altos volúmenes pulmonares, con una limitación para aumentar el volumen corriente. Esto hace que sea necesario aumentar la frecuencia respiratoria como único mecanismo disponible para mantener una ventilación minuto adecuada. Entonces, disminuye el tiempo espiratorio y se cierra un círculo vicioso que incrementa aún más los volúmenes pulmonares.

El aumento del espacio muerto en los sujetos con fibrosis quística, se ha atribuido a diversos factores como alteración en la ventilación perfusión y a otras causas en la que gran parte de la ventilación se desperdicia en espacio muerto. También se ha atribuido el aumento de espacio muerto, a un incremento de la frecuencia respiratoria con lo que se moviliza un volumen corriente bajo que no participa en el intercambio gaseoso, sugiriendo que el entrenamiento para aumentar el volumen corriente, conseguiría un patrón de respiración más eficaz¹⁵⁰. A su vez, también es posible que la hiperinsuflación dinámica suponga una mayor sobrecarga para los músculos inspiratorios, de tal forma que les podría acercar al umbral de riesgo de fatiga muscular.

En nuestro estudio, 12 de los jóvenes con fibrosis quística desarrollaron hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio. Cuando se trató de identificar si la hiperinsuflación, analizada de forma cuantitativa a través de EELV, guardaba relación con algún parámetro clínico inflamatorio o funcional (**Tablas 23 y 24**) sólo fue retenida como variable independiente en el modelo de regresión múltiple el número de tratamientos realizados durante el año previo (**Figura 44**), aunque con un grado de relación muy discreto (**Tabla 27**).

Con respecto a la respuesta cardiovascular, los niños con fibrosis quística presentan una frecuencia cardíaca en reposo superior a la de los controles. Durante el ejercicio, no hemos encontrado diferencias en reserva cardíaca (HRR) ni en la pendiente de respuesta cardiovascular (HR slope), lo que refleja que los sujetos de ambos grupos alcanzaron un nivel de estrés cardíaco similar y que su grado de entrenamiento también resulta similar (**Tabla 14**).

Lo más llamativo es la reducción del pulso de oxígeno pico ($\dot{V} \text{O}_2/\text{HR}$ pico), que refleja indirectamente una disminución de la bomba del ventrículo izquierdo. En la EPOC, se ha especulado que este fenómeno puede ser una consecuencia de la hiperinsuflación dinámica¹⁵¹, estableciendo un nexo de conexión entre limitación respiratoria y cardiocirculatoria. Por lo que la hiperinsuflación podría desempeñar algún papel en el desarrollo de morbimortalidad cardiovascular a medio plazo.

No se disponía de información sobre este aspecto en niños con fibrosis quística. Nuestros datos muestran que la hiperinsuflación, estimada tanto a través de la relación RV/TLC como por la limitación para el flujo inspiratorio (FIV_1), es un determinante independiente del pulso de oxígeno pico (**Tabla 36**) (**Figuras 48 y 49**).

Para identificar los factores determinantes de la tolerancia al ejercicio, analizamos la relación de la tolerancia al ejercicio (definida por el consumo de oxígeno pico o el umbral anaeróbico) del grupo con fibrosis quística con diversas variables clínicas, funcionales e inflamatorias (**Tablas 15-18**).

En función del género, las niñas presentan un menor consumo pico, aunque esta diferencia desaparece al normalizarse por su valor teórico. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* no determina una diferente tolerancia al ejercicio en nuestros pacientes, probablemente por el control de la carga bacteriana y de la consiguiente reacción inflamatoria local por el uso de antibioterapia inhalada.

En cuanto a las variables cuantitativas, se comprueba que el consumo de oxígeno pico alcanza una relación significativa con el número de exacerbaciones en el año previo (**Figura 34**), con la concentración plasmática de IL-4 (**Figura 35**), con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) (**Figura 36**), con el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo (FIV_1) (**Figura 37**), con la capacidad residual funcional (FRC) (**Figura 38**), con la presión inspiratoria máxima estática en boca (Pl_{max}) (**Figura 39**) y con la capacidad de difusión de monóxido

de carbono (**Figura 40**). Sin embargo, cuando todas estas variables se introducen en un modelo de regresión múltiple escalonada, sólo se retienen como determinantes independientes el FIV₁ y el número de exacerbaciones el año previo (**Tabla 19**).

La tasa de exacerbaciones en el año previo parece ser más una consecuencia de la situación funcional del paciente, aunque también podría contribuir a su deterioro.

El FIV₁ podría ser un indicador indirecto de hiperinsuflación. Se ha descrito que los sujetos con un considerable aumento de los volúmenes pulmonares teleespiratorios originan una limitación para la inspiración, que se refleja por un FIV₁ disminuido¹⁵².

Llama la atención la falta de relación de la tolerancia al ejercicio con los niveles de biomarcadores inflamatorios en los niños con fibrosis quística (**Tabla 17**). Esta disociación podría justificarse por varias vías. La reacción inflamatoria parece ser un mecanismo inicial, que pone en marcha otra serie de alteraciones, relacionadas con cambios morfológicos en las vías aéreas (remodelado, cicatrización, etc.) que son los que realmente condicionan la afectación funcional. Además, la inflamación de las vías aéreas no es concordante con la inflamación sistémica (modelo bicompartimental), que es la que puede tener una mayor incidencia sobre la capacidad funcional global. Por último, las medidas puntuales

de los biomarcadores tienen menos valor que si se registrasen cambios longitudinales en función de la evolución.

4. Nutrición

La menor tolerancia al ejercicio aeróbico apreciada en muchos enfermos con fibrosis quística, ha sido atribuida a su pobre estado nutricional y a la debilidad muscular. De hecho, se ha relacionado el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$ pico) con el índice de masa corporal o con la masa magra corporal⁷⁷. Sin embargo, otros autores encuentran resultados más discordantes¹²⁶.

La Fundación Americana de Fibrosis Quística comunicó en el informe anual de 2004 que el 16,5% de los niños con fibrosis quística, se encontraban por debajo del percentil 5 de la talla y el 15,7% por debajo del percentil 5 del peso. En 2005, estableció una nueva guía de recomendaciones para la valoración nutricional aconsejando la medida del índice de masa corporal (IMC) percentilada en niños, aconsejando que en menores de 20 años se mantengan igual o superior al percentil 50 de IMC, considerando desnutrición por debajo del percentil 10. En adultos se aconseja un IMC mayor de 22 kg/m² en mujeres y superior a 23 kg/m² en varones. Valores inferiores a 18,5 kg/m², se consideran indicativos de desnutrición¹⁵³.

La importancia de la nutrición en esta enfermedad, lo refleja el hecho de que si tienen una afectación pulmonar leve requieren un 5-10% de aporte adicional

a las necesidades diarias recomendadas, pero en afectaciones más graves (FEV_1 inferior al 40% de su valor predicho), las necesidades basales se incrementan en un 20-50%¹⁵⁴.

Siguiendo las recomendaciones actuales, tres de nuestros pacientes (16%) presentaban desnutrición al encontrarse por debajo de percentil 10 y cuatro (22%) tenían un estado nutricional normal, por encima del percentil 50 de IMC. Cuando analizamos los parámetros nutricionales en relación a la tolerancia al esfuerzo (**Tabla 17**), la masa magra fue retenida como variable independiente relacionada con el pulso de oxígeno pico (**Figura 47**). Este hallazgo confirma la importancia funcional de la composición corporal de estos pacientes y confirma que la pérdida de masa muscular por la desnutrición originada por la enfermedad también facilita la limitación periférica al ejercicio, probablemente por un incremento de la ineficacia energética en la utilización periférica de oxígeno.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- A.** La carga máxima alcanzada durante la prueba de ejercicio cardio-respiratoria progresivo es inferior en los jóvenes con fibrosis quística que en los controles. Se evidencia que estos enfermos presentan cierto grado de limitación al ejercicio, tanto cuando se evalúa en función del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico como del umbral anaeróbico.
- B.** Con respecto a la adaptación respiratoria a la ejercicio, los niños con fibrosis quística experimentan una dificultad para aumentar su volumen corriente, lo que les obliga a incrementar de forma muy acusada la frecuencia respiratoria para poder satisfacer sus demandas ventilatorias, y una ligera alteración del intercambio gaseoso, posiblemente secundaria a un mayor espacio muerto.
- C.** La mayoría de los niños con fibrosis quística (67%) desarrolla hiperinsuflación dinámica.
- D.** Con respecto a la respuesta cardiocirculatoria al ejercicio, el grupo de fibrosis quística alcanza un menor pulso de oxígeno pico, lo que pone de manifiesto la existencia desde fases muy tempranas de la enfermedad de una menor capacidad de la bomba cardíaca.
- E.** Los niños con fibrosis quística presentan un incremento del estado inflamatorio basal, tanto a nivel sistémico (incremento de la IL-2, IL-6, IL-8 y del factor de

necrosis tumoral alfa y disminución de la IL-10) como de las vías aéreas (incremento de la IL-6 y de la IL-1 β), y un mayor estrés oxidativo de las vías aéreas, reflejado en este caso por la fracción exhalada de óxido nítrico. Sin embargo, la escasa relación de estos biomarcadores con la tolerancia al ejercicio pone de manifiesto que su papel patogénico en la enfermedad probablemente radique en la promoción de cambios estructurales, que son los que finalmente determinan la capacidad funcional.

- F.** No obstante, la respuesta cardiovascular al ejercicio en los niños con fibrosis quística resulta condicionada por la limitación ventilatoria así como por el grado de inflamación de las vías aéreas, medido a través de la concentración de IL-4 en el condensado del aire exhalado.
- G.** Las concentraciones de biomarcadores inflamatorios en el suero de los pacientes con fibrosis quística no guardan una estrecha relación con los niveles de los mismos biomarcadores en el condensado del aire exhalado, por lo que la reacción inflamatoria sistémica no parece ser una mera expansión de la inflamación local de las vías aéreas.
- H.** La prueba de la caminata de seis minutos muestra una menor capacidad para detectar incapacidad funcional en niños con fibrosis quística que la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo. Como la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de los 6 minutos sólo se correlacionó con la capacidad

de difusión de monóxido de carbono, es probable que para su disminución se requiera una mayor repercusión pulmonar de la enfermedad.

- I. De todos los determinantes clínicos, nutricionales, funcionales, inflamatorios y de estrés oxidativo de la limitación del ejercicio en los niños con fibrosis quística, identificamos como indicadores independientes el número de exacerbaciones durante el año previo y el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo (FIV₁). Dado que este último parámetro es un indicador de la limitación para la inspiración en las situaciones de respiración a volúmenes pulmonares elevados, ratifica la existencia de una sólida relación entre la hiperinsuflación y la limitación al ejercicio en los niños con fibrosis quística.

VII. REFERENCIAS

VII. REFERENCIAS

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2007 Annual Data Report [Internet]. actualizado 2008; citado 2009]. Disponible en: <http://www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/>.
2. Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A, Casanova Espinosa A. Antecedentes históricos y epidemiología. 1ª ed. En: Rosa M Girón Moreno y Antonio Salcedo Posadas, editor. Fibrosis Quística. Monografías Neumomadrid. Madrid: Ergón; 2005. p. 9.
3. Telleria Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernandez Carvajal I, Blanco Quiros A. Cribado neonatal de la fibrosis quística. An Esp Pediatr. 2002;57(1):60-5.
4. Gartner S, Cobos N, Maya A, Casals T, Séculi J, Asensio O. Cribado neonatal de la fibrosis quística en Cataluña, España. Pediatr Pulmonol. 2003;25(Suppl):221.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989;245(4922):1059-65.
6. Weinberger SE. Recent advances in pulmonary medicine (2). N Engl J Med. 1993;328(20):1462-70.
7. Tizzano EF, Buchwald M. CFTR expression and organ damage in cystic fibrosis. Ann Intern Med. 1995;123(4):305-8.
8. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. Trends Pharmacol Sci. 2007;28(7):334-41.
9. Casals T, Ramos MD, Gimenez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. Hum Genet. 1997;101(3):365-70.
10. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munck A, Pignatti PF, Radojkovic D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008;7(3):179-96.
11. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M, Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006;61(7):627-35.
12. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW, 3rd, Cystic

Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.

13. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. 2ª ed. En: Cobos N, Perez-Yarza E, editores. 2009. p. 849.

14. Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(3):312-21.

15. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, Regelman WE, The Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):513-8.

16. Razvi S, Saiman L. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):263-4.

17. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-32.

18. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT, National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229-40.

19. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillet S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW, 3rd, Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56.

20. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 suppl 1:1-25.

21. Sagel SD, Chmielek JF, Konstan MW. Sputum biomarkers of inflammation in cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):406-17.

22. Doring G, Gulbins E. Cystic fibrosis and innate immunity: how chloride channel mutations provoke lung disease. *Cell Microbiol*. 2009;11(2):208-16.

23. Banner KH, De Jonge H, Elborn S, Growcott E, Gulbins E, Konstan M, Moss R, Poll C, Randell SH, Rossi AG, Thomas L, Waltz D. Highlights of a workshop to discuss targeting inflammation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(1):1-8.

24. Armstrong DS, Hook SM, Jamsen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, Robertson CF, Grimwood K. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(6):500-10.
25. Brennan S, Gangell C, Wainwright C, Sly PD. Disease surveillance using bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):151-9.
26. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):1075-82.
27. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, Stick SM, Robinson PJ, Robertson CF, Ranganathan SC, on behalf of the Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF),. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.
28. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, Hiatt P, McCoy K, Wilson CB, Inglis A, Smith A, Martin TR, Ramsey BW. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):356-66.
29. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, Ramsey BW, Inhaled Tobramycin in Young Children Study Group, Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Impact of Pseudomonas and Staphylococcus infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;154(2):183-8.
30. Peterson-Carmichael SL, Harris WT, Goel R, Noah TL, Johnson R, Leigh MW, Davis SD. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(5):503-11.
31. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, Robertson CF, Robinson PJ, Franklin PJ, Turner SW, Ranganathan SC, AREST-CF. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1238-44.
32. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, Grimwood K, Wainwright C. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):306-11.
33. Wolak JE, Esther CR, Jr, O'Connell TM. Metabolomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from cystic fibrosis patients. *Biomarkers*. 2009;14(1):55-60.
34. MacGregor G, Gray RD, Hilliard TN, Imrie M, Boyd AC, Alton EW, Bush A, Davies JC, Innes JA, Porteous DJ, Greening AP. Biomarkers for cystic fibrosis lung disease: application of SELDI-TOF mass spectrometry to BAL fluid. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):352-8.

35. Newport S, Amin N, Dozor AJ. Exhaled breath condensate pH and ammonia in cystic fibrosis and response to treatment of acute pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(9):866-72.
36. Bodini A, D'Orazio C, Peroni DG, Corradi M, Zerman L, Folesani G, Assael BM, Boner AL, Piacentini GL. IL-8 and pH values in exhaled condensate after antibiotics in cystic fibrosis children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):467-72.
37. Bodini A, D'Orazio C, Peroni D, Corradi M, Folesani G, Baraldi E, Assael BM, Boner A, Piacentini GL. Biomarkers of neutrophilic inflammation in exhaled air of cystic fibrosis children with bacterial airway infections. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(6):494-9.
38. Karakoc GB, Inal A, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Exhaled breath condensate MMP-9 levels in children with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(10):1010-6.
39. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):331-46.
40. Keen C, Olin AC, Edentoft A, Gronowitz E, Strandvik B. Airway nitric oxide in patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic function, *Pseudomonas* infection, and polyunsaturated fatty acids. *Chest*. 2007;131(6):1857-64.
41. Steagall WK, Elmer HL, Brady KG, Kelley TJ. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-dependent regulation of epithelial inducible nitric oxide synthase expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000;22(1):45-50.
42. Balfour-Lynn IM, Lavery A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996;75(4):319-22.
43. de Winter-de Groot KM, van der Ent CK. Nitric oxide in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005;4 Suppl 2:25-9.
44. Hofer M, Mueller L, Rechsteiner T, Benden C, Boehler A. Extended nitric oxide measurements in exhaled air of cystic fibrosis and healthy adults. *Lung*. 2009;187(5):307-13.
45. Robroeks CM, Rosias PP, van Vliet D, Jobsis Q, Yntema JB, Brackel HJ, Damoiseaux JG, den Hartog GM, Wodzig WK, Dompeling E. Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(7):652-9.
46. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(6):505-9.
47. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, Marinelli I, Messori B, Neri AS, Raia V, Furnari ML, Mastella G. An overview of international

- literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros*. 2009.
48. Cystic Fibrosis Foundation. National Cystic Fibrosis Patient Registry Annual Data Report 2004. 2005.
49. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75.
50. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):246-59.
51. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):422-7.
52. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
53. Gaskin KJ, Durie PR, Lee L, Hill R, Forstner GG. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency. Delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. *Gastroenterology*. 1984;86(1):1-7.
54. Feigal RJ, Shapiro BL. Mitochondrial calcium uptake and oxygen consumption in cystic fibrosis. *Nature*. 1979;278(5701):276-7.
55. Beghin L, Gottrand F, Michaud L, Vodougnon H, Wizla-Derambure N, Hankard R, Husson MO, Turck D. Energetic cost of physical activity in cystic fibrosis children during *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbation. *Clin Nutr*. 2005;24(1):88-96.
56. Durie PR, Pencharz PB. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1989;82 Suppl 16:11-20.
57. Hardin DS. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis -- a review of published studies. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 1:S81-5.
58. Baraldi E, Carraro S. Exercise testing and chronic lung diseases in children. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S196-8.
59. Bradley J, McAlister O, Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;17(4):712-5.
60. Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, Wilcox PG. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):150-7.

61. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;20(1):134-42.
62. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
63. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
64. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Cardiopulmonary exercise tests. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(7):247-68.
65. Radtke T, Stevens D, Benden C, Williams CA. Clinical exercise testing in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Phys Ther*. 2009;21(3):275-81.
66. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
67. Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(2):85-9.
68. Nixon PA. Role of exercise in the evaluation and management of pulmonary disease in children and youth. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(4):414-20.
69. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Faber JA, Berger R, Helders PJ. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence, and acceptability. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28(1):39-46.
70. Pouessel G, Morillon S, Bonnel C, Neve V, Robin S, Santos C, Thumerelle C, Matran R, Deschildre A. Walking tests: a step forward for functional cardiorespiratory assessment. *Arch Pediatr*. 2006;13(3):277-83.
71. Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R, Merriman JE, Myhre K, Simmons R. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bull World Health Organ*. 1968;38(5):757-64.
72. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.
73. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr, Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on

- cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276(3):205-10.
74. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1785-8.
75. Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. Relationship between FEV1 and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):324-9.
76. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):50-4.
77. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Helders PJ. Maximal work capacity in relation to nutritional status in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2014-7.
78. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009;77(1):3-17.
79. Pianosi P, Hochman J. End-tidal estimates of arterial PCO2 for cardiac output measurement by CO2 rebreathing: a study in patients with cystic fibrosis and healthy controls. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(3):154-60.
80. Thin AG, Dodd JD, Gallagher CG, Fitzgerald MX, Mcloughlin P. Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis. *Respir Med*. 2004;98(11):1063-70.
81. Stanchina ML, Tantisira KG, Aquino SL, Wain JC, Ginns LC. Association of lung perfusion disparity and mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(2):217-25.
82. McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, Gallagher CG. Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. 2005;99(3):1012-8.
83. Sahlberg ME, Svantesson U, Thomas EM, Strandvik B. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2005;127(5):1587-92.
84. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):748-54.
85. Hebestreit H, Hebestreit A, Trusen A, Hughson RL. Oxygen uptake kinetics are slowed in cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(1):10-7.
86. Selvadurai HC, McKay KO, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):762-5.

87. Klijn PH, van der Net J, Kimpfen JL, Helders PJ, van der Ent CK. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest*. 2003;124(6):2215-9.
88. Sexauer WP, Cheng HK, Fiel SB. Utility of the breathing reserve index at the anaerobic threshold in determining ventilatory-limited exercise in adult cystic fibrosis patients. *Chest*. 2003;124(4):1469-75.
89. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, Madariaga L, Rica I, Ruiz I, Sánchez E, Santamaría C, Serrano JM, Zabala A, Zurimendi B, Hernández M. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Bilbao ed. Bilbao: Fundación Faustino Orbeagoz Eizaguirre; 2004. 31 p.
90. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39 Suppl 1:5-41.
91. Siri WB. The gross composition of the body. En: Tobias CA, Lawrence JH, editors., editor. *Advances in biological and medical physics*. New York: Academic Press; 1956. p. 239-89.
92. Durnin JV, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. 1967. *Br J Nutr*. 2003;89(1):147-55.
93. Sanchís Aldás J, Casan P, Castillo J, Gómez -Mangado N, Palenciano L, Roca J. Normativa SEPAR para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*. 1989;25:132-42.
94. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
95. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
96. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
97. Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, Helms P, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I--Spirometry. *Thorax*. 1993;48(8):794-802.
98. Brown R, Slutsky AS. Frequency dependence of plethysmographic measurement of thoracic gas volume. *J Appl Physiol*. 1984;57(6):1865-71.

99. Garcia-Rio F, Pino-Garcia JM, Serrano S, Racionero MA, Terreros-Caro JG, Alvarez-Sala R, Villasante C, Villamor J. Comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes in pregnant women. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2371-5.
100. Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: II--Single breath analysis and plethysmography. *Thorax*. 1993;48(8):803-8.
101. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:41-52.
102. Garcia-Rio F, Pino JM, Ruiz A, Diaz S, Prados C, Villamor J. Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *J Appl Physiol*. 2003;95(4):1542-9.
103. Casan P, Mayos M. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol*. 1990;26:223-8.
104. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Diez JL. Presiones respiratorias estáticas máximas . Valores de referencia en una población mediterránea caucásica. *Arch Bronconeumol*. 1997;33(5):213-9.
105. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
106. Gorur K, Doven O, Unal M, Akkus N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;59(1):41-6.
107. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet*. 1991;338(8781):1480-4.
108. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Whipp B, Casaburi R. principles of exercise testing and interpretation. 1ª ed. Philadelphia: Philadelphia: Lea and Febiger; 1994.
109. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(5):700-8.
110. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999;116(2):488-503.

111. Johnson DE, Wobken JD, Landrum BG. Changes in bombesin, calcitonin, and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis and after prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(1):123-31.
112. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1557-65.
113. Alison JA, Regnis JA, Donnelly PM, Adams RD, Sullivan CE, Bye PT. End-expiratory lung volume during arm and leg exercise in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1450-8.
114. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6376):1489-93.
115. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(2):137,42; discussion 159-61.
116. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1)(1):CD001915.
117. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, York E, Mainra RR, Ramesh W, Melenka LS, Wilde E, Cowie RL, Williams D, Gan WQ, Rousseau R, ABC (Advair, Biomarkers in COPD) Investigators. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1207-14.
118. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J*. 2004;24(3):397-405.
119. Garcia-Rio F, Dorgham A, Pino JM, Villasante C, Garcia-Quero C, Alvarez-Sala R. Lung volume reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1083-91.
120. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18.
121. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JH, Van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(4):549-55.
122. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJ, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*. 2009.

123. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, Deboeck G, Cassart M, Stallenberg B, Casimir G, Duchateau J, Estenne M. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):153-8.
124. Slosman DO, Casez JP, Pichard C, Rochat T, Fery F, Rizzoli R, Bonjour JP, Morabia A, Donath A. Assessment of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology*. 1992;185(2):593-8.
125. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(2):80-4.
126. Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, Cameron FJ. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(3):276-80.
127. Salva PS, Doyle NA, Graham L, Eigen H, Doerschuk CM. TNF-alpha, IL-8, soluble ICAM-1, and neutrophils in sputum of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(1):11-9.
128. Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):731-7.
129. Gaston B. Breath condensate analysis: perhaps worth studying, after all. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):292-3.
130. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, Becher G, van Beurden WJ, Corradi M, Dekhuijzen R, Dweik RA, Dwyer T, Effros R, Erzurum S, Gaston B, Gessner C, Greening A, Ho LP, Hohlfeld J, Jobsis Q, Laskowski D, Loukides S, Marlin D, Montuschi P, Olin AC, Redington AE, Reinhold P, van Rensen EL, Rubinstein I, Silkoff P, Toren K, Vass G, Vogelberg C, Wirtz H, ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26(3):523-48.
131. Chow S, Yates DH, Thomas PS. Reproducibility of exhaled breath condensate markers. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1124-6.
132. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):748-54.
133. Selvadurai HC, McKay KO, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):762-5.
134. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997;131(6):809-14.

135. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, Wagener JS. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010.
136. Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(6):519-23.
137. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(6):384-90.
138. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2004;126(2):405-11.
139. de Jong W, van Aalderen WM, Kraan J, Koeter GH, van der Schans CP. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2001;95(1):31-6.
140. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):223-31.
141. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9-22.
142. Shute J, Marshall L, Bodey K, Bush A. Growth factors in cystic fibrosis - when more is not enough. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(2):120-7.
143. Eickmeier O, Huebner M, Herrmann E, Zissler U, Rosewich M, Baer PC, Buhl R, Schmitt-Grohe S, Zielen S, Schubert R. Sputum biomarker profiles in cystic fibrosis (CF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between pulmonary function. *Cytokine*. 2010;50(2):152-7.
144. Mathiak G, Kabir K, Grass G, Keller H, Steinringer E, Minor T, Rangger C, Neville LF. Lipopolysaccharides from different bacterial sources elicit disparate cytokine responses in whole blood assays. *Int J Mol Med*. 2003;11(1):41-4.
145. Raza M, Ballering JG, Hayden JM, Robbins RA, Hoyt JC. Doxycycline decreases monocyte chemoattractant protein-1 in human lung epithelial cells. *Exp Lung Res*. 2006;32(1-2):15-26.
146. Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warriar MR. IL-4 alpha chain receptor (IL-4Ralpha) polymorphisms in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:3.
147. Hartl D, Latzin P, Zissel G, Krane M, Krauss-Etschmann S, Griesse M. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1370-6.

148. Robroeks CM, Jobsis Q, Damoiseaux JG, Heijmans PH, Rosias PP, Hendriks HJ, Dompeling E. Cytokines in exhaled breath condensate of children with asthma and cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):349-55.
149. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25(6):1050-6.
150. Thin AG, Dodd JD, Gallagher CG, Fitzgerald MX, Mcloughlin P. Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis. *Respir Med.* 2004;98(11):1063-70.
151. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR, Pinto-Plata VM. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1275-82.
152. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest.* 2000;117(2 Suppl):42S-7S.
153. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):161-6.
154. Pitts J, Flack J, Goodfellow J. Improving nutrition in the cystic fibrosis patient. *J Pediatr Health Care.* 2008;22(2):137-40.

VIII. ANEXOS



INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador, la Dra. M^a Isabel Barrio Gómez de Agüero del Servicio de Neumología del Hospital Infantil, para que se realice el proyecto de investigación titulado **'FACTORES DETERMINANTES DE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. RELACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS, NUTRICIONALES, INFLAMATORIOS DE ESTRÉS OXIDATIVO'**, código HULP: **PI-601**,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por la Dra. M^a Isabel Barrio Gómez de Agüero del Servicio de Neumología del Hospital Infantil, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 7 de noviembre de 2007



Firmado: Don Antonio Gil Aguado

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD Y PADRES / TUTORES

TÍTULO: Factores determinantes de la tolerancia al ejercicio en pacientes de 12-18a con fibrosis quística. Relación con la composición corporal, parámetros clínicos, marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo

Número de sujeto: _____

Qué es y qué persigue este estudio

El Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de La Paz está realizando un estudio sobre fibrosis quística en el que le invitamos a participar. La fibrosis quística es una enfermedad genética muy frecuente que se caracteriza por la obstrucción de las vías aéreas al flujo de aire, el aumento de las secreciones respiratorias, una sensación de falta de aire o ahogo y limitación en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Todo esto repercute de manera importante en la calidad de vida de los pacientes.

En este estudio se prevé que participen alrededor de 40 pacientes de fibrosis quística de este rango de edad, de todo el territorio nacional que habitualmente hacen sus revisiones en este Servicio. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de La Paz y será realizado bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones, así como las directrices de la Sociedad Española de Epidemiología.

El objetivo de este estudio es conocer la posible relación existente entre la capacidad y tolerancia al ejercicio de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística y una serie de características físicas, respiratorias, cardiocirculatorias, metabólicas e inflamatorias.

Cómo se realizará este estudio

Si acepta participar en este estudio tendrá que acudir el día que acordemos, en primer lugar a la Consulta de Nutrición (1ª planta Infantil, Dra. Lama) en ayunas donde se realizará un estudio nutricional, posteriormente acudirá a Neumología Pediátrica y posteriormente se remitirá al Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Servicio de Neumología de la Residencia General. Continuará con la misma medicación que tomaba previamente y no se le introducirá ningún medicamento nuevo. Todas estas pruebas se realizarán a lo largo de la mañana en el mismo día.

Durante la primera visita se recogerán datos anotados en la historia clínica (por ejemplo edad de comienzo de la enfermedad o número de agudizaciones en el último año) que se completarán preguntándole sobre cómo se encuentra en ese momento y la medicación que está recibiendo y se medirá la distancia que recorre andando en un periodo de 6 minutos.

En el laboratorio de exploración funcional se medirá la capacidad del aparato respiratorio, para ello deberá efectuar dos pruebas soplando a través de una boquilla, una de ellas dentro de una cabina. Para conocer cual es la capacidad para realizar ejercicio se le pedirá que pedalee sobre una bicicleta. Al principio le costará poco esfuerzo, para ir aumentando de intensidad cada minuto. Se deberá mantener haciendo ejercicio hasta que necesite parar por falta de aire, cansancio muscular o alguna otra

molestia. De un modo orientativo la prueba suele durar menos de diez minutos. El médico que supervisa la prueba o el paciente puede decidir detener la prueba prematuramente si así lo cree conveniente.

Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio

Si decide participar en este estudio no tendrá ningún beneficio médico directo pero en el futuro tanto usted o su hijo/a como otros pacientes podrían llegar a beneficiarse de los resultados de este estudio ya que podría ayudar a mejorar el conocimiento sobre la fibrosis quística. Posteriormente le informaremos de los resultados de estas pruebas.

Este estudio no conlleva riesgos adicionales para los participantes porque no se administrará ningún fármaco ni se realizará ninguna prueba clínica que no forme parte del control habitual de su enfermedad.

Durante las pruebas de esfuerzo pueden producirse ciertas alteraciones, que incluyen cambios en la tensión arterial, agotamiento, desvanecimiento, trastornos de la frecuencia cardíaca.

Su participación es voluntaria

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico del estudio. Su participación es voluntaria. Tanto si decide participar como si no usted seguirá recibiendo el tratamiento y la atención médica que sea más conveniente para su situación. Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, comunicándoselo a su médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello. Su médico del estudio también podrá retirarlo de este estudio si así lo creyera conveniente.

Su médico del estudio le comunicará todos los nuevos hallazgos importantes que puedan afectar a su decisión de seguir participando en el estudio.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal

Vd. comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que miembros del equipo que lleva a cabo esta investigación, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002 .

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a

organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo de investigación designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Otra información que usted debe conocer

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Médico del estudio: Dra. Barrio
Dirección: Hospital Universitario La Paz. Neumología Pediátrica
Teléfono: 91 727 72 54

Si usted así lo desea, su médico de cabecera será informado de su participación en este estudio, para lo cual se le entregaría a usted una carta informativa para que se la haga llegar.

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PARTICIPANTE

TÍTULO: Factores determinantes de la tolerancia al ejercicio en niños pacientes de 12-18a con fibrosis quística. Relación con la composición corporal, parámetros clínicos, marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo

Número de sujeto: _____

Yo, *(nombre y apellidos)*:
.....

He leído esta hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio y las pruebas a realizar, con sus posibles riesgos y complicaciones.

He hablado con el Dr. *(nombre y apellidos)*
.....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante..... Fecha:/...../.....

He informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del estudio en el que se le invita a participar, explicándole los posibles riesgos y complicaciones que pudiesen surgir.

Firma del investigador:..... Fecha:/...../.....
(persona que solicita el consentimiento)

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE MENOR

TÍTULO: Factores determinantes de la tolerancia al ejercicio en pacientes de 12-18a con fibrosis quística. Relación con la composición corporal, parámetros clínicos, marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo

Número de sujeto: _____

¿Qué es y qué persigue este estudio?

El Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de La Paz está realizando un estudio en pacientes con fibrosis quística al que te invitamos a participar.

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta en general al aparato respiratorio y al digestivo.

Debido a que las secreciones son más abundantes y espesas algunos pacientes pueden tener menos capacidad pulmonar y tener menor capacidad para realizar esfuerzos.

Con este estudio es conocer la posible relación existente entre la capacidad y tolerancia al ejercicio de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística y una serie de características físicas, respiratorias, cardiocirculatorias, metabólicas e inflamatorias.

En este estudio se prevé que participen alrededor de 40 pacientes de fibrosis quística de este rango de edad, de todo el territorio nacional que habitualmente hacen sus revisiones en este Servicio. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de La Paz y será realizado bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones, así como las directrices de la Sociedad Española de Epidemiología.

El objetivo de este estudio es conocer la posible relación existente entre la capacidad y tolerancia al ejercicio de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística y una serie de características físicas, respiratorias, cardiocirculatorias, metabólicas e inflamatorias.

Cómo se realizará este estudio

Si aceptas participar en este estudio tendrás que acudir el día que acordemos, en primer lugar a la Consulta de Nutrición (1ª planta Infantil, Dra Lama) en ayunas donde se realizará un estudio nutricional, posteriormente, acudirá a Neumología Pediátrica y posteriormente se remitirá al Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Servicio de Neumología de la Residencia General. Continuarás con la misma medicación que tomabas previamente y no se te introducirá ningún medicamento nuevo.

Durante la primera visita se recogerán algunos datos de tu historia clínica (por ejemplo edad de comienzo de la enfermedad o número de agudizaciones en el último año) nos contarás como te encuentras en ese momento y que medicación estás recibiendo y se medirá la distancia que recorres andando en un periodo de 6 minutos.

En el laboratorio de exploración funcional se medirá la capacidad de tu aparato respiratorio, para ello deberás efectuar dos pruebas soplando a través de una boquilla, una de ellas dentro de una cabina. Para conocer cual es tu capacidad para realizar ejercicio se te pedirá que pedalees sobre una bicicleta. Al principio te costará poco esfuerzo, para ir aumentando de intensidad cada minuto. Deberás seguir haciendo ejercicio hasta que necesites parar por falta de aire, cansancio muscular o alguna otra

molestia. De un modo orientativo la prueba suele durar menos de diez minutos. El médico que supervisa la prueba o tu puedeis decidir detener la prueba si es necesario.

Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio

Si decides participar en este estudio no tendrás ningún beneficio médico directo pero en el futuro tanto tu como otros pacientes podrías llegar a beneficiarse de los resultados de este estudio ya que podría ayudar a mejorar el conocimiento sobre la fibrosis quística.

Este estudio no conlleva riesgos adicionales para los participantes porque no se administrará ningún fármaco ni se realizará ninguna prueba clínica que no forme parte del control habitual de tu enfermedad.

Durante las pruebas de esfuerzo podrían producirse ciertas alteraciones, como cambios en la tensión arterial, agotamiento, desvanecimiento, trastornos de la frecuencia cardíaca .

Su participación es voluntaria

Si deseas participar en este estudio debes comunicárselo al médico del estudio. Tu participación es voluntaria. Tanto si decides participar como si no, seguirás recibiendo el tratamiento y la atención médica que sea más conveniente para su situación. Si intervienes en este estudio debes saber que en cualquier momento puedes decidir no seguir participando, comunicándoselo al médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello. El médico del estudio también podrá retirarte de este estudio si lo cree conveniente.

Tu médico del estudio le comunicará todos los nuevos hallazgos importantes que puedan afectar a su decisión de seguir participando en el estudio.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que miembros del equipo que lleva a cabo esta investigación, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a tu historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002 .

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá tu nombre y tu identidad no será revelada a ninguna persona salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo de investigación designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades

sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Otra información que usted debe conocer

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Médico del estudio: Dra. Barrio
Dirección: Hospital Universitario La Paz. Neumología Pediátrica
Teléfono: 91 727 72 54

Si lo deseas, tu médico de cabecera será informado de tu participación en este estudio, para lo cual se te entregará a usted una carta informativa para que se la hagas llegar.

Se te entregará copia de este documento firmado y fechado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PARTICIPANTE

TÍTULO: Factores determinantes de la tolerancia al ejercicio en niños con fibrosis quística. Relación con la composición corporal, parámetros clínicos, marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo

Número de sujeto: _____

Yo, *(nombre y apellidos)*:
.....

He leído esta hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. *(nombre y apellidos)*
.....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante..... Fecha:/...../.....

Firma del investigador:..... Fecha:/...../.....
(persona que solicita el consentimiento)